


SIGILLVM · COLLEGII · COLVMBIAE · NOVI · EBORACI
IN LVMINE TVO VIDEBIMVS LVMEN
I·PET·III·2







Lehrbuch

der

physiologischen Chemie

mit

Berücksichtigung der pathologischen Verhältnisse.

Für Studierende und Aerzte.

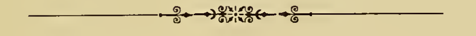
Von

Richard Neumeister,

Dr. med. et phil., Professor an der Universität Jena.

Zweiter Teil.

Die tierischen Gewebe und Flüssigkeiten.



Jena,

Verlag von Gustav Fischer.

1895.

Inhaltsverzeichnis[1]).

Seite

Erster Abschnitt.

Die Muskeln.

1) Ueber die Zusammensetzung der Verdauungssäfte vergl. Teil I, S. 120—182.

Seite

Vierter Abschnitt.

Die Haut, ihre Anhänge und Sekrete.

Fünfter Abschnitt.

Die drüsigen Organe.

Seite

Sechster Abschnitt.

Eier und Sperma.

Siebenter Abschnitt.

Das Blut und die Lymphe.

Achter Abschnitt.

Die Milch.

Neunter Abschnitt.

Der Harn.

Erster Abschnitt.

Die Muskeln.

Bei der komplizierten Struktur der einzelnen Muskelfasern und der Unmöglichkeit, deren histologische Elemente mit Sicherheit zu isolieren, muß die physiologische Chemie sich vorläufig begnügen, das Muskelgewebe als Ganzes zu analysieren.

Zu diesem Zwecke ist es in vielen Fällen notwendig, den Muskel vorher möglichst zu entbluten. Dies geschieht mittels einer Durchspülung von 0,5-proz. Kochsalzlösung, welche durch eine Kanüle in die Hauptarterien eingeleitet wird, bis die Flüssigkeit den Muskel vollkommen farblos verläßt. Handelt es sich um die Analyse der Aschenbestandteile, so benutzt man zweckmäßiger als Waschflüssigkeit eine verdünnte Rohrzuckerlösung[1]). Jedoch gelingt es nur bei ganz frischen, noch überlebenden Muskeln das Blut vollständig auszuspülen[2]), aus abgestorbenen Organen ist dies nicht möglich.

Die Muskelzelle ist gewöhnlich von einer äußeren Hülle, dem Sarkolemm, umgeben, welches die kontraktile Substanz einschließt. Dieses Sarkolemm scheint aus einer eigentümlichen[3]) albuminoïden Substanz zu bestehen, welche dem Elastin in ihrem Verhalten insofern nahesteht, als sie gegen die Einwirkung von Essigsäure ziemlich widerstandsfähig ist. Erst nach längerem Verweilen in dieser Säure quillt sie darin auf und geht allmählich in Lösung. Auch überhitztes Wasser von 120—130° löst das Sarkolemm im Verlaufe von 6 Stunden nicht[4]), während es schon beim Kochen in Lösung gehen müßte, wenn es aus Kollagen bestünde.

---

1) Du Bois-Reymond, Ber. d. Berliner Akademie, 1859, III, S. 288.

2) Ueber die Unzulässigkeit dieser Methode in gewissen Fällen vergl. Hoppe-Seyler und Thierfelder, Handb. der physiologisch-chem. Analyse, 1893, S. 487.

3) R. H. Chittenden, Histochemische Untersuchungen über das Sarkolemm etc., Untersuchungen aus dem physiolog. Institut zu Heidelberg, Bd. 3, 1880, S. 171. Vergl. auch A. Ewald, Zur Histologie und Chemie der elastischen Fasern und des Bindegewebes, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 54.

4) B. Demant, Beitrag zur Chemie der Muskeln, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 3, 1879, S. 248.

Der eiweißreiche Inhalt des Sarkolemmschlauches läßt mikroskopisch einzelne ovale, platte Kerne erkennen, welche von granulierter Substanz umgeben sind. Im übrigen ist der Schlauch erfüllt von hellem, das Licht einfach brechendem (isotropem) Material, dem sogenannten Sarkoplasma, in welchem dunkle Streifen einer doppelbrechenden (anisotropen) Masse suspendiert sind.

Das Sarkoplasma ist im lebenden Muskel flüssig, etwa dem Blutplasma vergleichbar, während die anisotropen Gebilde (die Disdiaklasten) aus einer halbfesten Masse zu bestehen scheinen. Nach den Angaben von Danilewsky [1]) läßt sich durch passendes Extrahieren mit verdünnter Salzsäure aus den Disdiaklasten das gesamte Myosin extrahieren, welches einen wesentlichen Bestandteil desselben bilden soll [2]). Es bleibt dann ein festeres Gerüst zurück, welches als „Kästchensystem“ erscheint. Dieses zeigt noch schwache Doppelbrechung und soll im wesentlichen aus Lecithinen bestehen, welchen in der That sowohl im krystallisierten als auch im amorphen Zustande doppelbrechende Eigenschaften zukommen.

Durch die Behandlung mit eiweißlösenden Reagentien (verdünnter Salzsäure, Soda, Magensaft) zerfallen die Muskelfasern in Querscheiben, während sie sich durch die Einwirkung von Alkohol, Chromsäure und siedendem Wasser in Längsfibrillen spalten.

Eine befriedigende Erklärung dieser Erscheinungen ist vorläufig nicht zu geben, wenn dies schon Danilewsky [3]) auf Grund seiner Befunde versucht hat.

Was über die Eiweißkörper des Muskels bekannt ist, verdanken wir im wesentlichen den Untersuchungen von W. Kühne [4]).

Schon seit langem war es bekannt, daß sich die Muskeln beim Absterben in eigentümlicher Weise verändern. Das Muskelfleisch nimmt eine teigige Beschaffenheit und ein trübes, opakes, häufig auch helleres Aussehen an. Kurz, es zeigen sich beim Absterben des isolierten Organs dieselben Erscheinungen, wie sie den Veränderungen der Leiche beim Eintritt der Totenstarre entsprechen.

Diese wurde schon im Jahre 1833 von Sommer mit Gerinnungserscheinungen innerhalb des Muskels in Zusammenhang gebracht, was aber erst durch die Untersuchungen von Kühne definitiv bewiesen ist.

Um jede Gerinnung auszuschließen und die Eiweißstoffe des Muskels im nativen Zustande zu erhalten, brachte Kühne durch Ausspülung von der Aorta aus entblutete Froschmuskeln durch allmähliche Abkühlung bis auf —7° C zum Gefrieren. Das gefrorene Fleisch wurde hierauf mit gekühlten Messern fein zerschnitten und

---

1) Catherine Schipiloff und A. Danilewsky, Ueber die Natur der anisotropen Substanzen des quergestreiften Muskels und ihre räumliche Verteilung im Muskelbündel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 349.

2) Vergl. auch W. Engelmann, Mikroskopische Untersuchungen über die quergestreifte Muskelsubstanz, Pflüger's Arch., Bd. 7, 1873, S. 174.

3) a. a. O. S. 355.

4) W. Kühne, Arch. f. Anatomie u. Physiologie, 1859, S. 748, und Lehrbuch der physiologischen Chemie, Leipzig 1866, S. 270. Vergl. auch W. Kühne, Untersuchungen über das Protoplasma und die Kontraktilität, Leipzig 1864.

in einem ebenfalls stark gekühlten Mörser zu einer schneeartigen Masse zerrieben. Dieselbe taute bei — 3° C zu einer sirupartigen, gelblich gefärbten, nur langsam filtrierenden Flüssigkeit auf, dem sogenannten Muskelplasma. Nach dem Filtrieren gerann die schwach alkalisch reagierende Flüssigkeit, ebenso wie die unfiltrierte Masse, sehr langsam bei 0° C, momentan dagegen bei Körpertemperatur zu einem festen, durchsichtigen, später trübe werdenden Kuchen, der erst nach einiger Zeit saure Reaktion zeigte und geringe Mengen einer sauren Flüssigkeit, das sogenannte Muskelserum, auspreßte.

Die geschilderte Gerinnung des Muskelplasmas entspricht offenbar jenem Vorgang im Muskel selbst, welcher den Eintritt der Totenstarre bezeichnet.

Das Muskelplasma enthält die Gesamtheit der löslichen Eiweißstoffe des Froschmuskels und zwar im unveränderten Zustande. Denn es ist bekannt, daß die Erregbarkeit dieser Muskeln nach langsamem Gefrierenlassen bei — 7° C und Wiederauftauen nicht verschwunden ist und daß ferner während des Gefrorenseins die Muskeln sich völlig reizlos verhalten. Man muß also annehmen, daß sie in diesem Zustande auch eine Zerkleinerung ohne substantielle Veränderung gestatten werden.

Die von Kühne an Froschmuskeln gemachten Entdeckungen sind später von Halliburton [1]) auch für die willkürlichen Muskeln von Säugetieren bestätigt worden. Dieser Forscher verhinderte die Gerinnung von entbluteten Kaninchenmuskeln nicht nur durch starkes Abkühlen, sondern auch dadurch, daß er während des Zerkleinerns der gefrorenen Muskeln gewisse Salze, namentlich 5-proz. Magnesiumsulfat, zur zerriebenen Masse hinzusetzte. So erhielt er nach dem Filtrieren ein „Salz-Muskelplasma“, welches sich bei keiner Temperatur veränderte. Setzte er aber hierzu eine gewisse Menge Wasser, so entstand sogleich Gerinnung, falls sich die Flüssigkeit bei Körpertemperatur befand, bei 0° dagegen blieb jede Veränderung des Muskelplasmas aus. Abweichend von den Angaben Kühne's ist die Beobachtung von Halliburton, daß die Säuerung der Flüssigkeit gleichzeitig mit dem Vorgang der Gerinnung auftritt. Dieser Punkt bedarf jedenfalls noch der Aufklärung.

Myosin hat Kühne den Eiweißstoff genannt, welcher bei der Gerinnung des Muskelplasmas entsteht. Er bildet sich wahrscheinlich durch die spaltende Einwirkung eines Enzyms (Myosinferment) auf einen komplexen, vorläufig hypothetischen Proteïnstoff, welcher als Myosinogen bezeichnet wird. Das Myosin ist in den totenstarren Muskeln aller darauf untersuchten Tiere [2]) enthalten.

Danilewsky [3]) hat bei einer großen Zahl verschiedener Tiere den Myosingehalt der Muskeln bestimmt. Die hierbei gefundenen sehr differierenden Zahlen (ca. 3—11 Proz.) zeigen weder zur Körpergröße, noch zur Energie der Oxydationsprozesse oder dem äußeren

---

1) Halliburton, Journal of Physiology, Bd. 7, 1887, S. 133.

2) Vergl. W. Krukenberg, Vergleichend-physiologische Vorträge, 1886, S. 286.

3) Danilewsky, Ueber die Abhängigkeit der Kontraktionsart der Muskeln von den Mengenverhältnissen einiger ihrer Bestandteile, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 7, 1883, S. 124.

Charakter der Muskeln irgendwelche Beziehung. Auch die Behauptung Danilewsky's, daß der Myosingehalt mit der Bewegungschnelligkeit eines Muskels im Zusammenhang stehe, macht keinen überzeugenden Eindruck. Jedenfalls scheint das Myosin nicht nur im Muskel, sondern in jedem kontraktilen Protoplasma nach dem Eintritt der Starre die Hauptmenge der Eiweißstoffe auszumachen [1]).

Seiner Entstehung nach ist das Myosin mit dem Fibrin vergleichbar, in Bezug auf sein chemisches Verhalten indessen steht es dem Faserstoff sehr fern, da die Reaktionen des Myosins dasselbe in die Gruppe der Globuline verweisen.

Auch die elementare Zusammensetzung des Myosins ist diejenige der einfachen Eiweißstoffe überhaupt [2]). Bemerkenswert ist sein bedeutender Kalkgehalt, der vielleicht bei der Gerinnung des Muskelplasmas eine Rolle spielt. In Bezug auf das Verhalten des Myosins gegen Lösungsmittel und Salze gilt das früher (Teil I, S. 33) über die Globuline Mitgeteilte.

Von Interesse ist ferner die Eigentümlichkeit des Myosins, daß es, in schwach sodahaltiger Lösung bei niederer Temperatur auf dem Objektträger zur Gallerte eingetrocknet, deutliche Doppelbrechung zeigt [3]), was mit derselben Eigenschaft der Disdiaklasten in Zusammenhang gebracht wird.

Durch sehr verdünnte Säuren wird das Myosin aus seinen Lösungen gefällt, dann bei etwas stärkerer Konzentration z. B. durch 1-proz. Salzsäure unter Syntoninbildung (vergl. Teil I, S. 24) auffallend leicht gelöst.

Aus dem Uebergang des Myosins in Syntonin erklärt sich wohl auch die häufig zu beobachtende Erscheinung, daß totenstarre Muskeln bei noch deutlich saurer Reaktion wieder erschlaffen. Man muß annehmen, daß in diesen Fällen reichlich gebildete Milchsäure die Auflösung des Myosins und somit auch das Verschwinden der Totenstarre bewirkt. Da die Muskeln stets ein wenig Pepsin enthalten (vergl. Teil I, S. 103), so wird sich auch dieses an der Auflösung des sehr leicht verdaulichen Myosins beteiligen können.

Um das Myosin aus vorher entbluteten totenstarren Muskeln darzustellen [4]), werden dieselben zerrieben, mit 5—10-proz. Ammoniumchloridlösung extrahiert und das filtrierte Extrakt durch Eingießen in viel Wasser gefällt. Nach dem nochmaligen möglichst schnellen Auflösen in Salmiak und Wiederholung der Fällung mit Wasser wird das Myosin vom anhaftenden Salmiak mittels Dialyse befreit. Doch ist zu bemerken, daß längere Einwirkung von viel destilliertem

---

1) Reinke und Rodewald fanden Myosin auch im Aethalium septicum, Vergl. Botan. Zeitg., Bd. 38, 1880, No. 48.

2) Vergl. Kühne und Chittenden, Myosin u. Myosinosen. Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 358. Chittenden und Goodwin, Journal of Physiology, Bd. 12, 1891, S. 34. Chittenden und Cummins, Die Natur und chemische Zusammensetzung vom Myosin des Muskelgewebes, Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 20, 1891, S. 298.

3) Vergl. Catherine Schipiloff und A. Danilewsky, Ueber die Natur der anisotropen Substanzen des quergestreiften Muskels etc., Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 5, 1881, S. 357 u. 358.

4) A. Danilewsky, Myosin, seine Darstellung, Eigenschaften, Umwandlung in Syntonin etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 158.

Wasser die Löslichkeit des Myosins in Salzlösungen stark beeinträchtigt [1]). Es verwandelt sich hierbei in eine unlösliche Modifikation, welche dem Fibrin in seinen Eigenschaften sehr nahe kommt.

HALLIBURTON [2]) betrachtet diese eigentümliche Veränderung, welche das aus seinen Salzlösungen mittels viel Wasser gefällte Myosin erleidet, als einen Gerinnungsvorgang. Auffallend ist allerdings die Angabe, daß die Flüssigkeit zugleich eine saure Reaktion annehmen soll. Andererseits aber wird ein löslicher Eiweißstoff hierbei nicht abgespalten. Wie weit diese Ansicht HALLIBURTON's berechtigt, müssen weitere Untersuchungen feststellen.

Erwärmt man das aus den toten Muskeln extrahierte Myosin in 5-proz. Kochsalzlösung, so gerinnt es, je nach der Tierklasse, welcher es entnommen ist, zwischen 53 und 63° C [3]). Die verschiedenen Präparate sind also, nach dieser Differenz ihrer Koagulationspunkte zu schließen, nicht vollkommen identisch.

In der That hat denn auch HALLIBURTON [4]) nachgewiesen, daß jenes Gerinnsel, welches als Myosin bezeichnet wird, noch kein einheitlicher Eiweißkörper ist. Denn es lassen sich aus dem Präparat nach der Auflösung in 5-proz. Magnesiumsulfat durch fraktionierte Fällung mittels einer gesättigten Lösung dieses Salzes zwei globulinartige Körper isolieren, von denen der eine, das eigentliche, nunmehr reine Myosin, bei 56° C, der andere dagegen, das Muskulin, bei etwa 47° koaguliert.

Das Muskulin [5]) ist durch seinen niedrigen Koagulationspunkt in den wäßrigen Muskelextrakten verschiedener Tierklassen zuerst von KÜHNE, später auch von DEMANT [6]) und anderen nachgewiesen, denn für die Lösung des Muskulins genügt der geringe Salzgehalt der Muskelflüssigkeit.

Es wird aus seinen Lösungen vollkommen gefällt, wenn man dieselben auf 50 Proz. schwefelsaure Magnesia bringt, während zur Ausscheidung des Myosins 94 Proz. Bittersalz erforderlich sind.

Die Menge des Muskulins ist in den Muskeln der verschiedenen Tiere eine ziemlich konstante und beträgt im Mittel etwa 0,5 Proz. der frischen Muskulatur. Die größte Menge wurde bei Tauben in den Pectoralmuskeln gefunden. Bei alten Tieren ist der Prozentgehalt größer als bei jungen. Arbeit und Ruhezustand scheinen keine wesentlichen Differenzen in seiner Menge zu bewirken. Dagegen verschwindet es fast vollkommen beim Verhungern der Tiere [7]).

Auf die Gerinnung des Muskulins läßt sich die sog. „Wärme-

---

1) Vergl. TH. WEYL, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 77.

2) HALLIBURTON, Ueber Muskelplasma, Journal of Physiol., Bd. 8, 1887, S. 132.

3) CHITTENDEN und CUMMINS, Die Natur und chemische Zusammensetzung vom Myosin des Muskelgewebes, Ref. in den Jahresberichten für Tierchemie, Bd. 20, 1891, S. 298.

4) a. a. O.

5) Das Muskulin wird von HALLIBURTON als Paramyosinogen bezeichnet. Doch sind die Versuche, auf Grund deren dieser Name gewählt ist, keineswegs überzeugend.

6) B. DEMANT, Beitrag zur Chemie der Muskeln, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 3, 1879, S. 241.

7) B. DEMANT, a. a. O.

starre" zurückführen, welche eintritt, wenn man lebensfrische Muskeln auf etwa 47° C erwärmt.

Sättigt man das wäßrige Muskelextrakt, aus welchem durch Eintragen von schwefelsaurer Magnesia das Muskulin und Myosin gefällt wurden, nach dem Filtrieren vollkommen mit Magnesiumsulfat, so scheidet sich von neuem eine globulinartige Substanz ab.

Dieses Myoglobulin koaguliert in seinen salzhaltigen Lösungen bei 63° C. Es ist demnach mit dem Serumglobulin nicht identisch.

In der vom Myoglobulin abfiltrierten Flüssigkeit ist noch ein weiterer Eiweißstoff, nämlich Serumalbumin, gelöst, welches bei 72—75° C koaguliert.

Dieses ist in den Muskeln in reichlicher Menge (im Mittel zu 1,6 Proz.) enthalten. Ferner scheint sein Gehalt in den Muskeln der verschiedenen Tierarten ziemlich konstant und bei weitem nicht solchen Schwankungen ausgesetzt zu sein [1], wie es mit dem Serumalbumin des Blutes der Fall ist.

Im Gegensatz zum Myosin und Muskulin bilden das Myoglobulin und das Serumalbumin die Eiweißstoffe des Muskelserums.

Nach dem Koagulieren sämtlicher Eiweißstoffe des Muskels durch wochenlange Aufbewahrung des fein zerriebenen Gewebes unter absolutem Alkohol, läßt sich in sehr geringer Menge mittels Chloroformwasser von 30—40° C eine Substanz aus dem Gerinnsel extrahieren, welche beim Kochen nicht koaguliert, die Biuretreaktion der Eiweißstoffe giebt und aus der wäßrigen Lösung durch Ammoniumsulfat vollkommen ausgesalzt wird.

Halliburton [2]) bezeichnet diese Substanz als Myoalbumose, weil sie sich wie eine Deuteroalbumose verhalten soll. Indessen verändert sich nach meinen Befunden die durch Salpetersäure oder Essigsäure in der kochsalzhaltigen Lösung hervorgerufene Trübung durchaus nicht beim Erwärmen. Wahrscheinlich handelt es sich um ein Proteïd, dessen Natur durch die Verarbeitung von mehreren Kilo Muskelfleisch festgestellt werden könnte.

Der Gehalt des Muskels an Nukleïnen ist gering, sie befinden sich wahrscheinlich in den Muskelkernen. Der embryonale Muskel dagegen, dessen Zusammensetzung der einer jungen Zelle näher steht, ist reicher an Nukleïn [3]).

Dagegen ist neuerdings von Siegfried [4]) aus eiweißfrei gemachten Muskelextrakten durch Fällung mittels Eisenchlorid eine offenbar nukleïnartige, in Wasser lösliche, eigentümliche phosphorhaltige Verbindung isoliert worden, die er als „Phosphorfleischsäure" bezeichnet, und welche bei der Muskelthätigkeit verbraucht werden soll. Bei der Spaltung mittels Barytwasser liefert dieser Kör-

---

1) Vergl. B. Demaut, Ueber das Serumalbumin in den Muskeln, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 4, 1880, S. 384.

2) Halliburton, a. a. O. Vergl. auch E. Salkowski u. E. Gieske, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1894, No. 48.

3) Vergl. A. Kossel, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 7, 1883, S. 8—11.

4) M. Siegfried, Ueber eine neue stickstoffhaltige Säure der Muskeln, Mitteil. d. Kgl. Sächs. Akad., Juli 1893, sowie „Ueber Fleischsäure", Du Bois' Arch. 1894, S. 401—418. Ferner: Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 28, 1895, No. 5, S. 515.

per neben Phosphorsäure und Zucker eine zu den Peptonen gehörige und „Fleischsäure“ genannte Substanz, welche krystallisiert, ebensolche Salze bildet und die Zusammensetzung $C_{10}N_3O_5H_{15}$ besitzt.

Sollten sich die Angaben SIEGFRIED's bestätigen, so wäre in der Fleischsäure zum ersten Mal ein krystallisierendes Pepton dargestellt. Dasselbe ist ferner dadurch interessant, daß es durch Natriumamalgam in eine Aldehydsäure übergeführt wird, welche ammoniakalische Silberlösung kräftig reduziert.

Hier wären auch die Enzyme des Muskels zu erwähnen. Wie bereits früher (vergl. Teil I, S. 103) erörtert wurde, sind besonders das Pepsin und das Ptyalin, neuerdings auch das Invertin [1]), daselbst nachgewiesen.

Daß diese Fermente lediglich als Zymogene in der lebenden Muskelsubstanz enthalten sind und, aus den Verdauungsdrüsen resorbiert, sich auf dem Wege der Ausscheidung befinden, kann keinem Zweifel unterliegen. Die entgegenstehende Anschauung KRUKENBERG's [2]), daß nämlich diese Enzyme auch in solchen Organen selbständig gebildet werden, in denen sie durchaus funktionslos bleiben müssen, scheint mir ungenügend begründet.

Endlich läßt sich aus den eingangs mitgeteilten, scheinbar spontanen Veränderungen des KÜHNE'schen Muskelplasmas die Gegenwart eines Milchsäure bildenden, sowie eines Myosinogen zersetzenden oder Myosin bildenden Enzyms annehmen. Aber der exakte Beweis für die Existenz dieser Fermente ist vorläufig noch zu liefern.

R. LANDSBERGER [3]) sowie F. MEYERHOLD [4]) fanden zwar, daß eine durch lebende Muskeln geleitete Kochsalzlösung nach einigen Stunden saure Reaktion annimmt. Aber es ist keineswegs ausgeschlossen, daß diese Säuerung auf bakterielle Einflüsse zurückzuführen ist, da sie durch Chinolin und ähnliche Antiseptica verhindert wurde.

Vom Myosinferment glaubt HALLIBURTON [5]), daß es in der von ihm dargestellten Myoalbumose enthalten sei. Doch machen seine hierfür beigebrachten Versuche durchaus keinen beweisenden Eindruck.

Nicht alle eiweißartigen Bestandteile des Sarkoplasmaschlauches lassen sich mittels neutraler Lösungsmittel extrahieren. Ein Rest, den DANILEWSKY als „Stromasubstanz“ bezeichnet, bleibt zurück. Derselbe ist kein Proteïd, sondern ein einfacher, schwer löslicher Eiweißkörper, welcher durch Behandlung mit verdünnter Kalilauge unter Albuminatbildung in Lösung geht [6]).

---

1) Vgl. TEBB, Journ. of Physiol., Bd. 15, 1893, S. 411—423.

2) W. KRUKENBERG, Vergleichend-physiologische Vorträge V, 1886, S. 293 (Sep. S. 23).

3) R. LANDSBERGER, Pflüger's Archiv, Bd. 50, 1891, S. 339.

4) F. MEYERHOLD, Ein Beitrag zur Kenntnis der sauren Reaktion des Muskels. Inaugural-Dissertation, Erlangen 1892.

5) HALLIBURTON, Ueber Muskelplasma, Journal of Physiology, Bd. 8, 1887, S. 132. Vgl. übrigens auch die Dorpater Dissertationen (1883) von E. GRUBERT, J. KLEMPTNER und E. KÜGLER.

6) Vgl. J. F. VON HOLMGREN, Studien über die Natur und quantitative Bestimmung des Muskelstromas etc., Ref. in den Jahresb. f. Tierchemie, Bd. 23, 1893, S. 360.

Der lebende Muskel, sowohl der quergestreifte als auch der glatte, besitzt im Ruhezustande bei allen Tieren eine neutrale Reaktion, welche mehr zum Alkalischen hinneigt. Dagegen wird der Muskel deutlich sauer beim spontanen Absterben, und zwar unmittelbar nach dem Eintritt der Totenstarre (vgl. Teil I, S. 17), um erst mit beginnender Fäulnis durch Ammoniakbildung wieder eine alkalische Reaktion anzunehmen. Taucht man dagegen einen lebenden Muskel plötzlich in siedendes Wasser oder in Alkohol, so bleibt die postmortale Säuerung desselben wenigstens zunächst vollkommen aus.

Da ferner die Säurebildung im spontan absterbenden Muskel durch Erwärmung auf Körpertemperatur beschleunigt, durch Temperaturerniedrigung dagegen deutlich gehemmt wird, läßt sich annehmen, daß es sich hierbei um einen Vorgang handelt, welcher in der enzymatischen Spaltung einer noch unbekannten Substanz der Muskelzellen besteht [1]). Die Gegenwart von Sauerstoff ist hierzu nicht erforderlich, denn die Säuerung geht im Vakuum bei der Gegenwart von Wasser, in Oel oder unter Quecksilber mit derselben Schnelligkeit vor sich wie in der atmosphärischen Luft.

Die Natur der gebildeten Säure ist lange bekannt. Besonders LIEBIG [2]), ENGELHARDT [3]), HEINTZ [4]), sowie WISLICENUS [5]) stellten fest, daß es sich im wesentlichen um eine eigentümliche Aethyliden-Milchsäure (CH_3—CH.OH—COOH) handelt, welche von der gewöhnlichen, ihr stereoisomeren Gärungsmilchsäure namentlich insofern abweicht, als sie optisch aktiv und zwar rechtsdrehend ist. Die Milchsäure der Muskelsubstanz ist daher Fleischmilchsäure oder Paraaethylidenmilchsäure genannt worden. Daneben ist allerdings auch etwas Gärungsmilchsäure im Muskel nachgewiesen [6]).

Die Menge der Milchsäure im totenstarren Muskel beträgt etwa 0,1 bis 1,0 Proz. [7]).

---

1) Vgl. hierüber: DU BOIS-REYMOND, Berichte der Berliner Akademie 1859, S. 288 sowie: Gesammelte Abhandlungen II, 1877, S. 3. Ferner: R. HEIDENHAIN, Mechanische Leistung, Wärmeentwickelung und Stoffumsatz bei der Muskelthätigkeit, Leipzig 1864, S. 153 u. ff. Die von den bisherigen Erfahrungen abweichenden Resultate A. HEFFTER's (Arch. f. experiment. Path. und Pharmak., Bd. 31, 1893, S. 225), nach denen der lebende ruhende Muskel sauer reagieren soll, sind durch F. RÖHMANN bereits widerlegt worden (Pflüger's Arch., Bd. 55, 1894, S. 589).

2) LIEBIG, Annalen d. Chemie u. Pharm., Bd. 62, 1847, S. 326.

3) ENGELHARDT, ebendas., Bd. 65, 1848, S. 359.

4) HEINTZ, Poggendorf's Annal., Bd. 75, S. 391.

5) WISLICENUS, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 167, 1873, S. 302.

6) HEINTZ, Annal. d. Chemie u. Pharm., Bd. 157, 1871, S. 320. WISLICENUS, ebendas. Bd. 167, 1873. Nach M. SIEGFRIED, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellschaft, Bd. 22, 1889, S. 2711 enthalten die aus den Muskeln dargestellten milchsauren Zinksalze auch das Zinksalz der Acetylmilchsäure. Dieselbe ist aber in den Muskeln nicht präformiert, sondern soll daselbst vorhandener Essigsäure ihre Entstehung verdanken, indem sich Zinklaktat und Zinkacetat beim Kochen ihrer Lösungen zu acetylmilchsaurem Zink umsetzen.

7) Vgl. besonders R. BÖHM, Pflüger's Arch., Bd. 23, 1880, S. 44, und B. DEMANT, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 3, 1879, S. 381.

Die beiden im Muskel vorkommenden Aethylidenmilchsäuren sind sirupöse Flüssigkeiten und wie in Wasser und Alkohol, so auch in Aether ziemlich löslich. Mit Wasserdämpfen sind sie etwas flüchtig.

Sie unterscheiden sich, außer durch ihr optisches Verhalten, namentlich auch durch die Eigenschaften ihrer in Drusen mikroskopischer Prismen krystallisierenden Zinksalze.

Das fleischmilchsaure Zink zeigt linksseitige Drehung, ist in Alkohol, wenn auch gerade nicht leicht (1 : 1100) löslich und krystallisiert mit 2 Molekülen Krystallwasser, welche bei 105° entweichen. Bei dieser Temperatur muß also das Salz genau 12,9 Proz. seines Gewichtes verlieren.

Das gärungsmilchsaure Zink dagegen ist wie die Gärungsmilchsäure selbst optisch inaktiv, löst sich nicht in Alkohol und krystallisiert mit 3 Molekülen Wasser, welche, bei 105° zum Entweichen gebracht, einen Gewichtsverlust des Salzes von 18,18 Proz. bedingen.

Auch über Schwefelsäure im Exsiccator stehend verliert das gärungsmilchsaure Zink sein gesamtes Krystallwasser im Verlaufe von etwa 14 Tagen, was beim fleischmilchsauren Zink nur zum geringsten Teile der Fall ist [1]).

Die Gärungsmilchsäure ist offenbar ein äquimolekulares Gemisch von Rechts- und Linksmilchsäure. Denn Penicillium glaucum, auf der inaktiven Gärungsmilchsäure gezüchtet, führt diese allmählich in aktive Fleischmilchsäure über, indem die Pilze die linksdrehende Modifikation der Säure verzehren [2]). Auch durch fraktionierte Krystallitation des Strychninsalzes der inaktiven Milchsäure ist es gelungen, dieselbe in eine rechts und links drehende Modifikation zu spalten [3]).

Zur Darstellung und quantitativen Bestimmung der Milchsäure aus Muskelsubstanz [4]) wird das zerkleinerte Fleisch mit kaltem Wasser mehrmals extrahiert und ausgepreßt, das mit verdünnter Schwefelsäure schwach angesäuerte Extrakt durch Kochen und Filtrieren von Eiweißstoffen befreit, mit Barytwasser versetzt, solange noch ein Niederschlag erfolgt, und nach dem Ausfällen des überschüssigen Baryts durch einen Kohlensäurestrom zum dünnen Sirup eingedunstet bei zuletzt mäßiger Temperatur (nicht über 70° C), um Braunfärbung zu vermeiden. Der Sirup ist mindestens mit dem 10-fachen Vo-

---

1) Vgl. H. Schwiennig, Ueber fermentative Prozesse in den Organen etc., Inaugural-Dissertation, Berlin 1893, S. 20, wo sich die übrige Litteratur hierüber findet.

2) R. Maly, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 7, 1874, S. 1567. Auch aus Rohr- oder Traubenzucker entsteht durch gewisse Bakterien optisch aktive Milchsäure. Vgl. hierüber Schardinger, Monatshefte für Chemie, Bd. 11, 1890, S. 545, sowie Nencki und Sieber, Monatshefte für Chemie, Bd. 10, 1889, S. 532.

3) Vgl. Purdie und Walker, Journ. of the Chemical Soc., Bd. 61, 1892, S. 754.

4) Vgl. Hoppe-Seyler und Thierfelder, Handb. d. physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 44 u. ff. Ueber die Brauchbarkeit dieser Methode zur quantitativen Bestimmung der Milchsäure vergl. Araki, Zeitschrift für physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 339.

lumen absoluten Alkohols zu mischen und die Flüssigkeit von dem nach einigem Stehen entstandenen Niederschlag abzufiltrieren. Den Alkohol verdampft man nunmehr bei mäßiger Wärme auf dem Wasserbade. Nach dem Erkalten wird zum rückständigen dicklichen Sirup nach dem Vorschlage von Drechsel ungefähr das gleiche Volumen mäßig verdünnter Phosphorsäure hinzugefügt, welche nur die Milchsäure, nicht aber die Salzsäure und die Schwefelsäure aus ihren Verbindungen in Freiheit setzt, diese Mischung in eine große Flasche gebracht und darin mit großen Mengen Aether geschüttelt, welche die Milchsäuren bei häufiger Erneuerung des Extraktionsmittels allmählich vollständig aufnehmen.

Den Aether destilliert man ab und kocht den Rückstand einige Zeit mit Wasser und überschüssigem Zinkkarbonat. Wird nunmehr die heiß filtrierte Flüssigkeit auf ein kleines Volumen eingedampft und in der Kälte stehen gelassen, so krystallisieren die milchsauren Zinksalze, namentlich bei Zusatz von wenig Alkohol ziemlich vollkommen heraus. Durch Behandlung mit absolutem Alkohol werden die Zinksalze der Fleischmilchsäure und Gärungsmilchsäure voneinander getrennt.

Aus den in heißem Wasser gelösten Zinksalzen können endlich nach Ausfällung des Zinks mittels Schwefelwasserstoffes und durch Verdampfen der wäßrigen Filtrate bei 70° C die Milchsäuren als solche erhalten werden.

Durch die Einwirkung von freier Milchsäure auf das Dikaliumphosphat des normalen lebenden Muskels wird aus letzterem Monokaliumphosphat gebildet werden müssen, welches somit ebenfalls für die Reaktion des toten Muskels in Betracht kommt. Dagegen ist die von einigen Forschern [1]) geäußerte Anschauung, daß die saure Reaktion der Muskelsubstanz nur auf der Gegenwart des Monokaliumphosphats beruhe, sicherlich unbegründet.

Als Muttersubstanz der beim Absterben des Muskels auftretenden Fleischmilchsäure wurde früher allgemein das Glykogen angesprochen, indem eine Spaltung desselben in Milchsäure nahe zu liegen schien [2]). Indessen ist nunmehr als sicher anzunehmen, daß das Glykogen nicht als die Quelle der Milchsäure im absterbenden Muskel betrachtet werden kann.

Zunächst hat R. Böhm [3]) festgestellt, daß die beim Absterben des Muskels entstehende Milchsäuremenge in gar keinem Verhältnis steht zu der in ihm vorhandenen Glykogenmenge. Das Fleisch einer Hungerkatze, welches im frischen Zustande nur 0,036 Proz. Glykogen aufwies, enthielt im starren Zustande 0,56 Proz. Milchsäure, genau

---

1) Vergl. Valenciennes und Fremy, Compt. rend., Bd. 41, 1855, S. 736. Astaschewsky, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 4, 1880, S. 397.

2) Diese Ansicht wird neuerdings wieder von Araki vertreten. Vergl. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 15, 1891, S. 336.

3) R. Böhm, Ueber das Verhalten des Glykogens und der Milchsäure im Muskelfleisch mit besonderer Berücksichtigung der Totenstarre. Pflüger's Arch., Bd. 23, 1880, S. 44, und Bd. 46, 1889, S. 265. Diese Angaben sind in neuerer Zeit bestätigt durch Monari, Arch. de Biolog. ital., Bd. 13, 1890, S. 15, sowie durch F. Meyerhold, Ein Beitrag zur Kenntnis der sauren Reaktion des Muskels, Inaug.-Diss. Erlangen, 1892.

so viel wie das einer anderen gutgefütterten Katze, in welcher 20 mal so viel Glykogen, nämlich 0,71 Proz. enthalten war. Deshalb hält Böhm gewisse Eiweißstoffe des Muskels für die ausschließliche Quelle der bei der Starre auftretenden Milchsäure.

Ferner hat Demant [1]) nachgewiesen, daß in vollkommen glykogenfreien Pectoralmuskeln von Tauben, welche 8 Tage gehungert hatten, beim Absterben reichlich Milchsäure gebildet wurde. Hieraus zieht Demant mit großer Bestimmtheit den Schluß, daß bei der Entstehung der Milchsäure in den Muskeln die Eiweißstoffe wenigstens in dem Zustande der Inanition beteiligt sind.

Die beim Absterben eines bestimmten, dem Kreislauf entzogenen Muskels entstehende Milchsäuremenge geht über ein gewisses Maximum nicht hinaus [2]). Dies ergiebt sich aus dem Befunde, daß die Quantität der gebildeten Säure dieselbe bleibt, gleichviel ob man die Säuerung rasch bei Körpertemperatur oder langsamer bei niederer Temperatur verlaufen läßt. Selbst durch gleichzeitiges Tetanisieren des isolierten Muskels kann die bei seinem Absterben sich bildende Säuremenge nicht vermehrt werden. Dies bezieht sich indessen nur auf die gleichnamigen Muskeln desselben Tieres. Verschiedenartige Muskeln zeigen auch ein verschiedenes Säurebildungsvermögen. So findet man beim Kaninchen konstant mehr Säure in den Muskeln des Rückens als in denen der Schenkel.

Tetanisiert man dagegen einen lebenden Muskel ausgiebig bei erhaltener Cirkulation, um ihn unmittelbar darauf aus dem Körper zu isolieren, so findet man sein Säurebildungsvermögen während des Absterbens geringer als dasjenige des entsprechenden geruhten Muskels der anderen Körperhälfte. Es muß also während des Tetanus des lebenden Muskels seine acidogene Substanz zum Teil wenigstens verbraucht worden sein.

Dieser Befund läßt schon vermuten, daß die Milchsäurebildung nicht lediglich im absterbenden Muskel zustande kommt. In der That findet dieser Vorgang auch im lebenden Muskel fortwährend, besonders zur Zeit seiner Thätigkeit, statt. Daß im ruhenden Muskel Milchsäure gebildet wird, haben Zillessen [3]), sowie M. von Frey [4]) nachgewiesen,

Letzterer durchblutete während 3 Stunden den von den Eingeweiden befreiten Hinterteil eines Hundes, indem der Blutstrom in die Aorta ein- und aus der V. cava wieder heraustrat. Die Milchsäure des zum Versuch benutzten Blutes wurde vor und nach der Durchblutung bestimmt. Es ergab sich eine Zunahme, auf die gesamte Blutmenge berechnet, um 1,48 g des lufttrockenen Zinklaktats.

---

1) B. Demant, Zur Kenntnis der Extraktionsstoffe der Muskeln, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 3, 1879, S. 388.

2) Vergl. hierüber J. Ranke, Tetanus, eine physiol. Studie, Leipzig 1865, S. 142 u. folg. Ferner: R. Landsberger, Pflüger's Arch., Bd. 50, 1891, S. 339.

3) Vergl. Teil I, S. 256.

4) M. von Frey, Versuche über die Stoffwechsel des Muskels, Du Bois' Arch., 1885, S. 557. Vergl. ferner Landsberger, Pflüger's Arch., Bd. 50, 1891, S. 339, sowie F. Meyerhold, Ein Beitrag zur Kenntnis der sauren Reaktion des Muskels, Inaug.-Diss. Erlangen, 1892.

Dieser Vorgang der Milchsäurebildung scheint sich bei der Thätigkeit zu steigern, doch geht infolgedessen die neutrale Reaktion des normalen Muskels, welcher dem Kreislauf nicht entzogen ist, nur bei einer erschöpfenden Thätigkeit, wie sie durch die Strychninkrämpfe erreichbar ist, in eine saure über [1]). Durch einfaches Tetanisieren vermag man keine Säuerung der Körpermuskulatur im lebenden Tier zu bewirken. Zwar wird offenbar auch unter diesen Umständen wie bei jeder Kontraktion im gesteigerten Maße Milchsäure gebildet, aber nicht mehr, als das stets erneute alkalische Blut abzusättigen und fortzuführen vermag [2]). Dies zeigt hiernach in der That einen vermehrten Gehalt an milchsauren Salzen [3]).

Schaltet man dagegen einen Muskel vom Kreislauf aus, so gelingt es auch in diesem, durch einfaches Tetanisieren eine Säuerung [4]) sowie eine Vermehrung der Milchsäure festzustellen. Unter diesen Umständen fanden sowohl Marcuse [5]) als auch Werther [6]) im isolierten und tetanisierten Froschmuskel bedeutend mehr Milchsäure als in den entsprechenden Muskeln der ungereizten Seite.

Zerschneidet man ferner bei einem Kaninchen den Nervus ischiadicus der einen Seite, vergiftet dasselbe mit Strychnin, schneidet unmittelbar nach oder besser noch während der letzten Krampfanfälle die Wadenmuskeln beider Seiten aus, so findet man die ruhenden neutral, die tetanischen aufs entschiedenste sauer [7]). Neuerdings ist es Gotschlich [8]) sogar gelungen, durch elektrische Reizung von so geringer Intensität, daß sie keinerlei sichtbare Kontraktion hervorzubringen imstande war, dennoch eine nachweisbare Säuerung isolierter Froschmuskeln zu beobachten.

---

1) Vergl. Du Bois-Reymond, Ber. der Berliner Akademie, 1859, S. 288.

2) Hieraus erklären sich die negativen Befunde in dieser Richtung von Astaschewsky, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 4, 1880, S. 397, J. Warren, Pflüger's Arch., Bd. 24, 1881, S. 391. Die Schlüsse, welche R. Blome aus seinen Versuchen zieht, scheinen nicht gerechtfertigt. Vergl. Arch. f. experiment. Pathologie und Pharm., Bd. 28, 1891, S. 113. W. Cohnstein hat zwar behauptet, daß nach dem Tetanisieren von Kaninchen, sowie nach angestrengter Muskelarbeit von Hunden, welche in einem Tretrade liefen, die Blutalkalescenz dieser Tiere nachweisbar herabgesetzt sei. Doch ist die Bestimmung der Alkalescenz des Blutes durch die äußerst mangelhafte Titriermethode ermittelt worden, so daß diese Angaben vorläufig wenigstens keine Beachtung verdienen. Vergl. Cohnstein, Ueber die Aenderung der Alkalescenz durch Muskelarbeit, Virchow's Arch., Bd. 130, 1892, S. 332.

3) P. Spiro, Beiträge zur Physiologie der Milchsäure, Zeitschr. für physiol. Chemie, Bd. 1, 1877, S. 115—117.

4) Vergl. namentlich auch Röhmann, Ueber die Reaktion der quergestreiften Muskeln, Pflüger's Arch., Bd. 50, 1891, S. 84.

5) W. Marcuse, Ueber die Bildung von Milchsäure bei der Thätigkeit des Muskels etc., Pflüger's Arch., Bd. 39, 1886, S. 425.

6) M. Werther, ebendas., Bd. 46, 1889, S. 63.

7) Du Bois-Reymond, a. a. O., S. 31.

8) E. Gotschlich, Beiträge zur Kenntnis der Säurebildung und des Stoffumsatzes im Muskel, Pflüger's Arch., Bd. 56, 1894, S. 363.

Nach H. Dreser[1]) läßt sich diese Thatsache auch in anderer Weise demonstrieren:

Injiziert man Fröschen im Verlauf von 12 Stunden 2—3 mal je eine Pravaz'sche Spritze 5-proz. Säurefuchsin, das relativ unschädlich ist, unter die Haut, so wird ihre Körpermuskulatur hinreichend mit dem Farbstoff beladen, welcher sich in den Lymphspalten zwischen den Muskelfasern befindet. Die ruhenden Muskeln zeigen dann wegen ihrer Alkalescenz keine oder höchstens nur eine schwache Rosafärbung. Reizt man aber nach Aufhebung der Cirkulation, wodurch die Neutralisation der im thätigen Muskel sich bildenden Säure vermieden wird, den Nervus ischiadicus einer Seite intermittierend tetanisch während 10—15 Minuten, so erfolgt eine lebhafte Rötung des gereizten Schenkels, welche als Beweis für die Säurebildung im thätigen Muskel angesehen werden muß.

Daß die völlig frischen Muskeln des zu Tode gehetzten Wildes sauer reagieren, scheint bereits Berzelius nachgewiesen zu haben[2]).

Von erheblichem Interesse für diese Frage ist endlich der Befund von Kühne[3]), daß lediglich der Herzmuskel, welcher ja fortwährend arbeitet, stets eine sehr schwach saure Reaktion erkennen läßt.

Geht bei der Thätigkeit des Muskels für Alkohol unlösliches Material in Milchsäure über, so wird hiermit auch eine relative Vermehrung der in Alkohol löslichen Bestandteile des Muskels zu erwarten sein. Dies ist in der That der Fall.

Helmholtz[4]) wog die Rückstände wäßriger, sowie alkoholischer Auszüge von frischen geruhten und von durch Tetanisieren stark angestrengten Muskeln des Frosches und der Taube. Stets war nach dem Tetanisieren die Trockensubstanz des wäßrigen Extraktes vermindert, dagegen die des alkoholischen vermehrt.

Der Vorgang der Milchsäurebildung im thätigen Muskel wird von einigen Forschern mit der entsprechenden Erscheinung in der absterbenden Muskelsubstanz für identisch gehalten.

So ist Salomon[5]) geneigt, den bedeutenden Milchsäuregehalt des Leichenblutes gegenüber den auffallend geringen Milchsäuremengen des frisch aus der Ader gelassenen Blutes aus einer „postmortalen Anhäufung" der Milchsäure zu erklären, die während des Lebens im Muskel gebildet, aber sofort weiter oxydiert werde und erst nach dem Tode Gelegenheit fände, sich anzusammeln.

Bestimmter hat sich Salkowki[6]) in dieser Frage ausgesprochen.

---

1) H. Dreser, Ein Vorlesungsversuch betreffend die Säurebildung bei der Muskelthätigkeit, Centralblatt f. Physiologie, Bd. I, 1887, S. 195.

2) Siehe C. G. Lehmann, Lehrb. der physiol. Chemie, Leipzig 1850, S. 103.

3) Vergl. hierüber Du Bois-Reymond a. a. O. Diese Angabe ist bestätigt von C. Voit, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 4, 1868, S. 77.

4) Helmholtz, Arch. f. Anatomie u. Physiologie, 1845, S. 72. Vergl. auch J. Ranke, Tetanus, Leipzig 1865, S. 121, sowie Nigetiet und Hepner, Pflüger's Arch., Bd. 3, 1870, S. 574.

5) G. Salomon, Ueber die Verbreitung und Entstehung von Hypoxanthin und Milchsäure im tierischen Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 2, 1878, S. 68 u. 95.

6) E. Salkowski, Ueber Autodigestion der Organe, Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 17, 1890, Suppl. S. 21 (Sep.).

Nach ihm „bildet der Muskel nicht Milchsäure, weil er stirbt, sondern weil er lebt, und bildet sie nur, so lange er lebt: das Absterben setzt der weiteren Milchsäurebildung eine Grenze. Die Bildung von Milchsäure wäre demnach kein Absterbephänomen, sondern ein Lebensphänomen. Diese Anschauung hebt die Paradoxie auf, die darin liegt, daß ein und dieselbe Säure einerseits bei gesteigerter Leistung gebildet wird, andererseits beim Tode.“

Im übrigen hält Salkowski die Bildung der Milchsäure in keinem Falle für einen enzymatischen Vorgang, sondern für eine Wirkung des lebenden Protoplasmas.

Er gelangt zu dieser Anschauung durch die Beobachtung, daß mit Chloroformwasser digerierte frische Muskeln keine Milchsäure bilden.

Hiergegen ist zu bemerken, daß nicht jedes Enzym gegen die Einwirkung des Chloroformwassers resistent zu sein braucht. Ferner kommt aber auch die fragliche Milchsäurebildung in dem nach Kühne oder Halliburton dargestellten Muskelplasma zustande. Dieses als lebend zu betrachten, ist doch nicht angängig [1]). Entweder entsteht hier die Milchsäure auf enzymatischem Wege, oder allenfalls durch den spontanen Zerfall gewisser sehr labiler Atomgruppen.

Daß als Quelle auch dieser Milchsäure, welche im lebenden Muskel, besonders bei dessen Thätigkeit, auftritt, nach den Untersuchungen von Minkowski [2]) gewisse Eiweißstoffe beteiligt sind, ist früher ausführlich besprochen worden (vgl. Teil I, S. 254 u. folg.). Hier mag noch angefügt werden, daß nach Phosphor- oder Arsenvergiftung, welche neben einer Herabsetzung der Oxydationsenergie einen stark gesteigerten Zerfall des Organeiweißes zur Folge haben [3]), Milchsäure in vermehrter Menge im Blute kreist [4]), so daß dieselbe in den Harn übertritt. Auch diese Beobachtung scheint für die Ansicht zu sprechen, daß die Milchsäure des lebenden Muskels, wenigstens zum Teil, ein Eiweißabkömmling ist.

Neben der Milchsäure entstehen bei der Thätigkeit des Muskels noch andere, und zwar stark reduzierende Substanzen, welche sich regelmäßig im tetanisierten Säugetier- und Froschmuskel nachweisen lassen, dagegen im ausgeruhten Muskel gänzlich fehlen. Diese Verbindungen unbekannter Natur sind in Alkohol löslich und vermögen, in Wasser übergeführt, Nitrate zu Nitriten sowie Indigo zu reduzieren [5]).

Diese Desoxydation des Indigo läßt sich nach Gscheidlen durch

---

1) Vergl. hiergegen die Anschauung von Gotschlich, Pflüger's Arch., Bd. 56, 1894, S. 382.

2) Vergl. namentlich auch Minkowski, Ueber die Ursache der Milchsäureausscheidung nach Leberexstirpation, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 31, 1893, S. 214.

3) H. Meyer, Ueber die Wirkung des Phosphors auf den tierischen Organismus, ebendas., Bd. 14, 1881, S. 340.

4) Araki, Beiträge zur Kenntnis der Einwirkung von Phosphor und von arseniger Säure auf den tierischen Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1895, S. 311.

5) Vergl. P. Grützner, Pflüger's Arch., Bd. 7, 1873, S. 254, sowie besonders Gscheidlen, ebendas., Bd. 8, 1874, S. 515. Danilewsky, Centralbl. f. d. medizin. Wissensch., 1874, S. 721.

folgende Versuchsanordnung demonstrieren: Füllt man kleine Cylinder von geringem Durchmesser mit abgestumpfter Indigolösung zur Hälfte an, bringt dann in eines derselben in wenig Wasser zerriebene thätig gewesene Muskeln, in das andere die nämliche Menge ebenso behandelter unthätiger Muskeln, gießt dann Indigolösung bis zum Rande nach und verschließt die beiden Cylinderchen gut, so sind in 10—20 Minuten die Schichten, welche den thätig gewesenen Muskelbrei umgeben, entfärbt, während in dem Cylinderchen mit dem unthätigen Muskelbrei selbst nach vielen Stunden noch keine Veränderung der Farbe eingetreten ist. Eine solche macht sich erst mit dem Eintritt der Fäulnis bemerkbar.

Endlich hat Th. Weyl [1]) gezeigt, daß im Kaninchenmuskel, welcher bei erhaltener Cirkulation stark tetanisiert wird, auch die anorganische Phosphorsäure auf der gereizten Seite deutlich zunimmt. Er bringt diesen Befund mit der gleichzeitig festgestellten Abnahme der Lecithine des Muskels in Zusammenhang.

Die chemischen Umsetzungen im Muskel, welche während seiner Thätigkeit stattfinden, sind keineswegs vollständig bekannt.

Wie schon früher ausgeführt wurde, halten wir vorläufig daran fest, daß als Kraftquelle für die Muskelthätigkeit, wenigstens in erster Linie, stickstofffreies Material, speciell der Traubenzucker, zur Verwendung gelangt [2]).

Das konstante Auftreten der Milchsäure im thätigen Muskel könnte die Vermutung entstehen lassen, daß in der Bildung und weiteren Zersetzung dieser Säure die fragliche Energieentwickelung zu suchen ist. Von einigen Forschern ist denn auch in der That die saure Reaktion des Muskels als ein Maß seines Stoffumsatzes aufgefaßt worden [3]).

Nimmt man aber an, daß die bei der Thätigkeit auftretende Milchsäure in gleicher Weise, wie dies für den absterbenden Muskel nachgewiesen ist, lediglich aus einer Spaltung des Organeiweißes hervorgeht, so hätte allerdings die Auffassung derselben als Energiequelle wenig für sich. Denn das Organeiweiß gerät nach den geläufigen Anschauungen bei der Muskelthätigkeit zwar in vermehrten Umsatz, doch kommen seine Spaltungsprodukte für die eigentliche Kraftleistung nicht in Betracht (vergl. Teil I, S. 300).

Indessen ist es immerhin möglich, daß die bei der Muskelthätigkeit entstehende Milchsäure nicht nur aus Eiweiß, sondern zum Teil auch aus Glykogen bezw. Traubenzucker hervorgeht [4]), womit ihre Auffassung als Energiequelle gerechtfertigt wäre.

Im übrigen mag noch einmal daran erinnert werden, daß die

---

1) Th. Weyl und H. Zeitler, Ueber die saure Reaktion des thätigen Muskels und über die Rolle der Phosphorsäure beim Muskeltetanus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 557.

2) Vergl. Teil I, S. 299—302.

3) Vergl. besonders E. Gotschlich, Beiträge zur Kenntnis der Säurebildung und des Stoffumsatzes im Muskel, Pflüger's Arch., Bd. 56, 1894, S. 355.

4) Diese Anschauung scheint neuerdings von Araki vertreten zu werden. Vgl. dessen Abhandlungen in der Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 16, 17 und besonders Bd. 19, S. 464 u. ff.

Kohlehydrate im Organismus vielleicht doch in ganz anderer Weise als in Milchsäure zerfallen (vergl. Teil I, S. 268).

Die Farbe der Muskelsubstanz, sowohl der quergestreiften, als auch der glatten, ist bei den Wirbeltieren eine eigentümliche und zwar entweder mehr blaß oder dunkelrot. Bei manchen Tieren ist die Farbendifferenz der verschiedenen Muskeln besonders auffallend.

So sind beim domesticierten Kaninchen die meisten Muskeln, namentlich diejenigen der Extremitäten und des Bauches, farblos oder sie erscheinen auch leicht gelblich gefärbt. Dagegen sind einige, z. B. der Semitendinosus der linken Extremität und ferner das Zwerchfell, ganz rot.

Wie zuerst wohl Ranvier[1]) und eine Reihe von Forschern nach ihm betont haben, ist die Rotfärbung der Muskelfaser ein Produkt ihrer Thätigkeit. Sie soll sich überall da vorfinden, wo eine bedeutendere Leistung und demnach auch ein regerer Stoffwechsel statthat. Deshalb werden bei allen Tieren diejenigen Muskeln, welche sich fortwährend kontrahieren, wie die unermüdliche Muskulatur des Zwerchfelles und des Herzens, tief rot gefunden, was bis zu einem gewissen Grade auch bei den Kaumuskeln, ferner bei den Muskeln des äußeren Auges und des Mastdarmes zutrifft, während andererseits diejenigen Muskeln eine hellere Farbe zeigen, welche meist im Ruhezustand verharren und leicht ermüden, wiewohl sie oft sich schneller als die roten Muskeln zu kontrahieren vermögen. Es hat sich ferner noch gezeigt, daß die roten Muskeln fast durchgehend reicher an Sarkoplasma sind als die hellen[2]).

In der That lassen sich für die Auffassung Ranvier's eine Reihe von Belegen beibringen.

Der rote Semitendinosus der hinteren Extremität ist beim Kaninchen fast in beständiger Kontraktion und besitzt nicht, wie die übrigen Muskeln, einen Wechsel zwischen Arbeit und Ruhe. Es erklärt sich dies aus der Gewohnheit dieser Tiere, stets eine hockende Stellung einzunehmen, wobei dem Semitendinosus vermöge seiner Lage ein hervorragender Anteil an der Beugung des Oberarms zukommt.

Genau wie beim Kaninchen gestaltet sich der in Rede stehende Farbenunterschied des Semitendinosus gegenüber den anderen Vorderarmmuskeln bei dem unter ähnlichen Bedingungen lebenden Meerschweinchen, während er bei den wilden Nagetieren, also dem Hasen, dem Eichhörnchen, der Ratte und der Maus, nicht so auffallend hervortritt[3]).

Einen weiteren Beweis liefert die in ihrer Färbung stark differierende Muskulatur der Vögel. Während bei den ausgeprägten

---

1) Ranvier, Arch. de Physiolog. (Brown-Séquard) 1873 u. 1874. Traité technique d'histologie, Paris 1875, p. 466. Vgl. ferner Grützner, Zur Anatomie und Physiologie der quergestreiften Muskeln. Recueil zoologique Suisse, Bd. 1, 1884, S. 665.

2) Ph. Knoll, Ueber protoplasmaarme und protoplasmareiche Muskulatur, Denkschr. d. Wiener Akad., Bd. 58, 1891, S. 633.

3) Vgl. hierüber E. Meyer, Ueber rohe und blasse quergestreifte Muskeln. Arch. f. Anatomie und Physiologie, 1875, S. 223 u. 232.

Flugvögeln die stets regen Brustmuskeln dunkelrot sind [1]), erscheinen dieselben Muskeln bei den nur selten oder gar nicht fliegenden Hühnern ungefärbt. Andererseits zeigt gerade bei den Hühnern die hier vorwiegend thätige Schenkelmuskulatur eine dunkle Färbung. Ebenso tingiert findet man bei allen Vögeln die Magenmuskulatur, welche dauernd eine bedeutende Arbeit zu leisten hat. Wie bei den Flugvögeln, so sind auch bei den Fledermäusen die Flugmuskeln tief dunkelrot. Ferner sieht man bei demselben Individuum mit erhöhter Kraftleistung eine tiefere Färbung der Muskulatur eintreten, wofür die fast farblosen Muskeln der Kälber gegenüber den dunkleren der erwachsenen Rinder ein Beispiel bilden [2]).

Ebenso wird erst bei den älteren Kaninchen, offenbar durch den stärkeren Gebrauch, der Semitendinosus auffallend dunkler als die übrige Muskulatur der Extremitäten [3]).

Während die Muskulatur der höheren Wirbeltiere ganz im allgemeinen doch eine mehr oder weniger rote Färbung zeigt, sind bei den niederen Wirbeltieren und bei den Wirbellosen blasse Muskeln vorherrschend, während dunkler gefärbte zu den Ausnahmen gehören. Gerade die isoliert vorkommenden dunklen Muskelbänder der Wirbellosen lassen sich zur Stütze der Ranvier'schen Auffassung vorzüglich verwenden, weil es sich hier durchaus um Muskeln handelt, welche in Bezug auf Kraft und Ausdauer bedeutenden Anforderungen genügen müssen.

Unter den Fischen zeigen sich namentlich in der Familie der Rochen zwischen der Muskulatur der Seitenlinie unter weißen Muskelfasern einzelne rote Bündel, welche auch durch ihre träge Kontraktionsweise bei künstlicher Reizung von den flinken und plötzlich reagierenden blassen Muskeln auffallend abweichen [4]).

Ranvier sucht den Grund dieser Verschiedenheit darin, daß beide Muskelarten eine voneinander differierende Bestimmung haben. Die blassen Muskeln mit ihrer plötzlichen Kontraktion sind nach ihm vorzüglich Muskeln für die Aenderung der Schwimmrichtung, die roten mit ihrer trägeren, aber beharrlichen Kontraktionsweise dienten dagegen zur Erhaltung und Regulierung des Gleichgewichts.

Diese Auffassung Ranvier's scheint in der That zutreffend, und dürften die Einwände W. Krukenberg's [5]), welcher anatomische Bedenken hiergegen geltend macht, kaum in Betracht kommen. Hierher gehört auch die Thatsache, daß bei gewissen Gastropoden (Buccinum [6]), Limnaeus, Paludina, Littorina, Aplysia, Patella und Chiton) nur die Muskeln des Kauapparates und des Pharynx rot gefunden werden [7]).

---

1) Grützner, a. a. O. S. 683.

2) Richet, Physiol. des muscles et des nerfs, Paris 1882, S. 295. Ph. Knoll, Ueber helle und trübe Muskulatur, Wiener Ak. Ber., Bd. 98, 1889, S. 6.

3) W. Krause, Allgemeine und mikroskopische Anatomie, Hannover 1876, S. 80.

4) Vgl. Ranvier, a. a. O.

5) W. Krukenberg, Vergleichend-physiologische Vorträge, V, 1886, S. 299 (Sep. S. 29).

6) Lebert, Ann. d. sc. natur., Bd. 13, 1850, S. 170.

7) Ray Lankester, Pflüger's Arch., Bd. 4, 1871, S. 315, u. Proc. Roy. Soc., Bd. 21, 1872, S. 72 u. 76.

Weiter sind die Brustmuskeln aller gut fliegenden Insekten gelblich-braun[1]).

Schon ältere Forscher (Henle 1841, Kölliker 1850) hatten angenommen, daß der Farbstoff der roten Muskeln mit Hämoglobin identisch sei, welches nicht etwa den Blutgefäßen des Muskels entstamme, sondern der Muskelsubstanz als solcher angehöre.

Doch gelang es erst W. Kühne[2]), hierfür den Beweis zu erbringen, indem er Muskeln so lange durchspülte, bis sie vollkommen blutfrei waren. Hierbei verloren sie ihre dunkle Farbe nicht, vielmehr ließ sich auch dann noch in dünnen Muskeln, z. B. dem Zwerchfell, spektroskopisch Hämoglobin nachweisen, aus welchem schließlich auch Häminkrystalle dargestellt werden konnten. Kühne sprach zugleich die Ansicht aus, daß dem Muskelhämoglobin wahrscheinlich eine Rolle bei den Oxydationsprozessen der kontraktilen Substanz zukomme. Mit Rücksicht darauf, daß die roten Muskeln im allgemeinen auch reich an Sarkoplasma sind, und die Massenentwickelung des letzteren mit der Kraft und der Ausdauer der Muskeln zusammenhänge, gewinnt die Ansicht von Kühne an Wahrscheinlichkeit.

Auch bei den niederen Tieren ist die Färbung der dunklen Muskeln im wesentlichen durch Hämoglobin bedingt, obgleich dieser Farbstoff in der Säftemasse der Wirbellosen zum Teil fehlt. So wies Ray Lankester[3]) Hämoglobin in den Kaumuskeln verschiedener Mollusken spektroskopisch nach (vergl. oben).

Ferner fand Mac Munn[4]), daß die Muskeln von Mollusken, Echinodermen, Arthropoden, von Würmern, aber auch von Reptilien, Amphibien, Fischen, Vögeln und Säugetieren verschiedene Absorptionsspectra hervortreten lassen, welche er ebenso vielen besonderen Muskelfarbstoffen (Myohämatinen) zuschrieb. Ludwig Levy hat indessen unter der Leitung von Hoppe-Seyler[5]) nachgewiesen, daß die Myohämatine Mac Munn's keine eigentümlichen Farbstoffe sind, sondern nur als Zersetzungsprodukte des Muskel-Hämoglobins gelten dürfen, welches ursprünglich in allen diesen verschiedenartigen Muskeln enthalten ist. Durch die bald nach dem Tode der Tiere eintretende Fäulnis wird das Hämoglobin in Eiweiß und Hämatin gespalten. Letzteres unterliegt dann einer Reduktion und Umwandlung zu Hämochromogen. Damit aber die beiden Vorgänge der Spaltung und der Reduktion ungestört verlaufen können, darf die Fäulnis keine zu stürmische sein. Dies wird erreicht, wenn die Fäulnis durch Aufgießen von Aether oder durch Kochsalz nicht aufgehoben, sondern nur verlangsamt wird, wie dies nachweislich bei den Versuchen von

---

1) Leydig, Lehrb. d. Histologie, Frankf. 1857, S. 137.

2) W. Kühne, Ueber den Farbstoff der Muskeln, Virchow's Arch., Bd. 33, 1865, S. 79.

3) Ray Lankester, Ueber das Vorkommen von Hämoglobin in den Muskeln der Mollusken und die Verbreitung desselben in den lebendigen Organismen, Pflüger's Arch., Bd. 4, 1871, S. 315.

4) Mac Munn, Proc. Physiolog. Soc. 1884, No. 4, Philos. Transact. of the Royal soc., I, 1886 sowie Journal of Physiol., Bd. 8, 1887.

5) L. Levy, Ueber Farbstoffe in den Muskeln, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 13, 1889, S. 309. Vgl. auch Mac Munn, Ueber das Myohämatin, ebendas., S. 497.

Mac Munn der Fall ist. Wenn nun zu den Hämochromogenlösungen der Sauerstoff der atmosphärischen Luft tritt, so wird das Hämochromogen wieder zu Hämatin oxydiert. Die Myohämatine Mac Munn's zeigen in der That keine anderen Spectra, als sie auch die erwähnten Zersetzungsprodukte des Hämoglobins geben[1]).

Es ist namentlich von Ranvier[2]) vermutet worden, daß der rote Muskelfarbstoff nicht von der Muskelsubstanz selbst gebildet werde, sondern vielmehr in diese aus den Blutgefäßen einwandere. Indessen spricht hiergegen der Befund, daß auch bei Wirbellosen, denen in der Säftemasse das Hämoglobin gänzlich fehlt, sich dasselbe dennoch als Muskelfarbstoff findet, so daß man wohl jetzt allgemein eine Bildung dieses Pigments durch gewisse Muskelzellen selbst annimmt.

Außer dem Hämoglobin finden sich in manchen Fischmuskeln Farbstoffe, welche dem Fleische dieser Tiere eine rotgelbe bis rosenrote Färbung verleihen.

Dies ist namentlich bekannt von der Goldforelle, deren Farbstoff schon im Jahre 1856 Schlossberger[3]) untersuchte, sowie vom Lachs.

Dieser Fisch besitzt hell- und dunkelrote Muskelgruppen, welche besonders in der Schwanzmuskulatur scharf voneinander abgegrenzt sind. Die hellroten Muskeln geben an Wasser nur Spuren von Farbstoff ab, welcher sich spektroskopisch als Hämoglobin erweist. Durch heißen Alkohol dagegen, sowie durch Alkohol-Aether läßt sich den hellroten Muskeln der Farbstoff rasch und vollständig entziehen. W. Krukenberg und H. Wagner[4]) haben gezeigt, daß dieses Pigment nichts anderes ist als ein rotes Lipochrom.

Es dürfte demnach dieser Substanz keine erhebliche funktionelle Bedeutung zukommen. In den dunkelroten Lachsmuskeln fehlt das Lipochrom vollständig. Diese geben ihren sämtlichen Farbstoff, der nichts anderes als Hämoglobin ist, an Wasser ab.

Das Glykogen der Muskeln ist ein Reservestoff für die Arbeitsleistung dieser Organe. Als normaler Muskelbestandteil wurde es wohl zuerst von O. Nasse[5]) erkannt. Dieser Forscher stellte namentlich auch fest, daß das Glykogen bei der Muskelthätigkeit verbraucht wird, und zwar in der Weise, daß der Glykogengehalt eines Muskels im umgekehrten Verhältnis zu seiner Arbeitsleistung steht.

1) Vgl. auch. F. Hoppe-Seyler, Ueber Muskelfarbstoffe, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 14, 1890, S. 106, sowie Mac Munn, ebendas., S. 328.

2) Ranvier, Traité technique d'histologie, Paris 1875, p. 511.

3) Schlossberger, Die Chemie der Gewebe, Leipzig und Heidelberg 1856, II, S. 152.

4) W. Krukenberg und H. Wagner, Ueber Besonderheiten des chemischen Baues kontraktiler Gewebe, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 3, 1885, S. 37—40. Uebrigens haben schon Fremy und Valenciennes den Farbstoff (Acide salmonique) zu isolieren versucht, Compt. rend., Bd. 41, 1855, S. 738.

5) O. Nasse, Beiträge zur Physiologie der kontraktilen Substanz, Pflüger's Arch., Bd. 2, 1869, S. 100, und Bemerkungen zur Physiologie der Kohlehydrate, ebendas., Bd. 14, 1877, S. 482.

Diese Anschauung von Nasse fand in der Folge vielfache Bestätigung. Namentlich war es für seine Auffassung von Bedeutung, daß in allen Muskeln, welche in ihrer Funktion durch die Abtrennung ihrer Nerven oder ihrer Sehnen oder sonst irgendwie künstlich behindert sind, sich bedeutend reichlicher Glykogen findet, als in der übrigen Muskulatur [1]).

Umgekehrt ließ sich aber auch feststellen, daß der Glykogenvorrat bestimmter Muskelgruppen durch Tetanisieren schnell zur Abnahme und schließlich zum Verschwinden gebracht werden kann [2]).

Diese Versuche lassen sich natürlich nur mit normal ernährten Tieren ausführen. Denn daß durch Hunger ein Tier allmählich seine Glykogenvorräte in allen Geweben verbraucht, ohne daß Ersatz dafür eintreten kann, ist bereits früher erörtert worden.

Wie neuere Untersuchungen [3]) festgestellt haben, hält sich aber das Glykogen in den Muskeln von hungernden Tieren länger als in deren Leber, und ebenso wird es dort nach Aufhebung der Carenz zunächst wieder abgelagert.

Hieraus läßt sich schließen, daß dieser Stoff im Muskel zur unmittelbarsten Verwendung bestimmt ist, in der Leber dagegen als weiteres Reservematerial zur Ablagerung gelangt.

Das Muskelgewebe erhält sein Glykogen nicht etwa als solches von der Leber. Vielmehr wurde bereits früher erörtert, daß Beweise vorliegen, aus denen eine selbständige Bildung des Glykogens in den Muskeln geschlossen werden muß [4]).

Hier mag zu Gunsten dieser Anschauung noch erwähnt werden, daß sich das Glykogen in den Muskeln schon vor der Leberanlage findet [5]), und daß ferner das Glykogen der Muskeln mit dem der Leber nicht völlig identisch zu sein scheint. Wenigstens giebt Jod mit dem Muskelglykogen ähnlich wie mit dem Erythrodextrin eine prachtvolle Purpurfarbe, während das Leberglykogen bei der gleichen Behandlung braunrot wird [6]). Der Muskel leistet übrigens mit dieser selbständigen Glykogenbildung nichts Besonderes, da nach unseren heutigen Erfahrungen in allen Organen, wo Glykogen gefunden wird, es einer Synthese an Ort und Stelle seine Entstehung verdankt.

Das Glykogen ist unter normalen Verhältnissen in den quergestreiften als auch in den glatten [7]) Muskeln der Tiere aller Klassen

---

1) Mac Donnel, Americ. Journal of the med. sc., Bd. 46, 1863, S. 523. Ogle, St. George hospital reports, Bd. 3, 1868, S. 149. Th. Chandelon, Pflüger's Arch., Bd. 13, 1876, S. 626. Vgl. auch E. Manché, Ueber die das Muskelglykogen betreffenden Angaben von Weiss und Chandelon, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 163.

2) S. Weiss, Zur Statik des Glykogens im Tierkörper, Sitzber. d. Wiener Akadem., Bd. 64, 1871, I. Vgl. auch Morat und Dufourt, Arch. de physiologie, Bd. 24, 1893, S. 457.

3) G. Aldehoff, Ueber den Einfluß der Carenz auf den Glykogenbestand von Muskel und Leber, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 137.

4) Vgl. Teil I, S. 260.

5) Külz, Pflüger's Arch., Bd. 24, 1880, S. 64.

6) Naunyn, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. 3, 1875, S. 86. Böhm u. Hoffmann, ebendas., Bd. 10, 1878, S. 12.

7) E. Brücke, Sitzungsber. d. Wiener Akadem., Bd. 63, 1871, II. Auch in dem kontraktilen Plasmodium der Myxomyceten fand es W.

und Species ausnahmslos nachweisbar. Auch in den embryonalen Muskeln [1]) ist es vorhanden, und zwar stets verhältnismäßig reichlich, da hier die Bedingungen seines Verbrauches fehlen.

Abgesehen von den Quantitätsunterschieden, welche durch die Ernährungsverhältnisse und die Thätigkeit bedingt werden, scheinen im allgemeinen die roten, sarkoplasmareichen, vorwiegend träge sich zusammenziehenden Muskeln weniger Glykogen zu enthalten, als die weißen, sarkoplasmaarmen, meist flinken Muskelgruppen [2]), was sich aus der stets regen Thätigkeit der roten Muskeln leicht erklärt, welche das von ihnen gebildete Glykogen sogleich wieder verbrauchen.

Dies gilt indessen nur für Tiere, bei denen der Unterschied beider Muskelarten ein ausgeprägter ist. Beim Hunde, wo dies nicht nicht zutrifft, ist daher der Glykogengehalt des lebensfrischen Herzmuskels demjenigen des Adductorenmuskels ungefähr gleich [3]).

Die Art der Ablagerung des Muskelglykogens ist eine interfibrilläre [4]). Es findet sich zwischen den Muskelfibrillen in Form feiner längs verlaufender Streifen, welche in die Bindegewebszellen eingelagert sind, die zwischen den kontraktilen Fasern liegen. Nach Ehrlich sind überhaupt ganz allgemein „in allen einer Bewegung fähigen Elementen das Glykogen oder analoge Reservestoffe nicht in, sondern um das specifisch Kontraktile gelagert“.

Die Annahme von Fränkel [5]), daß das Glykogen in den Zellen des lebenden Organismus nicht frei, sondern an Eiweiß gebunden vorhanden sei, muß als unbegründet zurückgewiesen werden [6]).

Unter normalen Verhältnissen findet sich das Glykogen seiner Menge nach in der Muskulatur eines Tieres so verteilt, daß seine Gewichtsmenge in beiden Körperhälften annähernd gleich groß ist. Dementsprechend enthalten auch symmetrische oder korrespondierende Muskeln etwa gleichviel Glykogen. Nur das Herz macht hiervon eine Ausnahme, indem seine einzelnen Muskelpartien in ihrem Glykogengehalt erheblich voneinander abweichen [7]).

Kühne (vgl. Teil I, S. 64). Die Litteratur über das Vorkommen des Glykogens im Tierreiche findet sich zusammengestellt bei Krukenberg, Vergl.-physiol. Studien an den Küsten der Adria, II, 1882, S. 60 u. 61. Vgl. ferner D. Barfurth, Vergl.-histochem. Untersuchungen über das Glykogen, Arch. f. mikroskop. Anat., Bd. 25, 1885, S. 288—297.

1) Cl. Bernard, Compt. rend., Bd. 48, 1859, S. 673. v. Wittich, Hermann's Handb., V, S. 368. Barfurth, a. a. O. S. 297. W. Saake, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 11, 1893, S. 463.

2) Luchsinger, Pflüger's Archiv, Bd. 18, 1881, S. 472. Grothe, Hermann's Handb., V, S. 367. v. Wittich, ebendas., S. 378. Vgl. auch D. Barfurth, a. a. O. S. 295 u. 296.

3) H. Boruttau, Vergleichende Untersuchungen über den Chemismus im Herz- und Körpermuskel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 523.

4) P. Ehrlich, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 6, 1883, S. 33. D. Barfurth, Arch. f. mikroskop. Anat., Bd. 25, 1885, S. 295—297.

5) S. Fränkel, Pflüger's Archiv, Bd. 52, 1892, S. 125.

6) Vgl. W. Saake, Studien über Glykogen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 11, 1893, S. 481, sowie Weidenbaum, Pflüger's Arch., Bd. 54, 1893, S. 332.

7) A. Cramer, Beiträge zur Kenntnis des Glykogens, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 67.

Bei der Thätigkeit des Muskels wird das in ihm aufgespeicherte Glykogen durch Protoplasmathätigkeit [1]) in Traubenzucker umgesetzt, welcher dann weiterhin durch seine Spaltung und Oxydation als Kraftquelle dient. Tötet man ein Tier, so wird naturgemäß diese Glykogenumsetzung nicht sogleich aufhören, weil selbst beim Warmblüter die Muskeln das Individuum noch einige Zeit überleben.

Aber auch darüber hinaus schreitet der Glykogenschwund noch fort [2]), weil bald auch die Zerlegung des stets in den Muskeln und zwar besonders reichlich im Herzmuskel [3]) vorhandenen Ptyalinzymogens [4]) erfolgt und dann die Einwirkung des freien Ptyalins auf das Glykogen sich geltend macht. Weiterhin beteiligen sich an der Glykogenzersetzung wohl auch niedere Organismen.

Dies ist bei den Glykogenbestimmungen (vgl. Teil I, S. 64) zu berücksichtigen. Will man das ganze im Leben vorhandene Glykogen eines Gewebes ermitteln, so muß das letztere nach dem Tode sofort zerkleinert und in siedendes Wasser verbracht werden [5]), wodurch das Zellprotoplasma abgetötet und zugleich das Material sterilisiert wird. Uebrigens kann schon durch die Behandlung eines Organs mit einem Protoplasmagift, wie die Karbolsäure, die Glykogenumsetzung im hohen Maße verzögert werden [6]).

Als ein weiterer Reservestoff ist außer dem Glykogen auch das in den Muskeln enthaltene Fett zu betrachten, dessen Ablagerungsweise von Ph. Knoll [7]) studiert worden ist.

Es findet sich nicht nur in dem intermuskulären Bindegewebe, sondern auch im Sarkoplasma und zwar, wie es scheint, reichlicher in den roten sarkoplasmareichen Muskelbündeln [8]), als in den hellen sarkoplasmaarmen als gröbere oder feine Tröpfchen, welche diesem Gewebe ein trübes Ansehen verleihen.

Durch Osmiumsäure werden die Tropfen nur teilweise geschwärzt, ein anderer Teil bleibt nach dieser Behandlung unverändert. Knoll ist der Meinung, daß letztere Körnchen wahrscheinlich aus Lecithinen bestehen, welche unter Umständen ebenfalls in Fett übergehen können. Daß in der Muskelsubstanz neben Cholestearin thatsächlich Lecithine in erheblicher Menge (ca. 0,69 Proz.) enthalten sind, haben Diakonow [9]) sowie Danilewsky [10]) nachgewiesen. Bei der Inanition

1) Vgl. Teil I, S. 102—107.

2) Vgl. hierüber: Böhm, Pflüger's Archiv, Bd. 23, 1880, S. 52, sowie A. Cramer, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 79.

3) H. Boruttau, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 18, 1894, S. 521—523.

4) Vgl. Teil I, S. 102 u. 103.

5) Vergleichende Analysen, welche die Abnahme des Glykogens nach dem Tode demonstrieren, liegen aus neuerer Zeit von W. Prausnitz vor, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 413.

6) Vgl. Demant, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 3. 1879, S. 200.

7) Ph. Knoll, Sitzungsber. d. Wiener Akadem., Bd. 98, 1889, S. 7.

8) Vgl. auch W. Krukenberg, Vergl.-physiol. Studien, I, 4, 1881, S. 46. Derselbe und H. Wagner, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 3, 1885, S. 39 u. 40.

9) Diakonow, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1867, S. 674.

10) Catherine Schipiloff und Danilewski, Zeitschr. f. physiol. Chem.,

verschwinden die stark glänzenden Fetttröpfchen aus den Muskeln, während andere mehr matte Körnchen bestehen bleiben.

Dagegen nimmt unter pathologischen Verhältnissen, besonders bei der Phosphorvergiftung, der Fettgehalt der Muskeln enorm zu. Daß diese Fettbildung aus dem durch die Schädlichkeit bedingten gesteigerten Eiweißzerfall zu erklären ist, wurde schon früher mitgeteilt (Teil I, S. 292).

Traubenzucker. Das Umsetzungsprodukt des Muskelglykogens läßt sich regelmäßig aus Fleischbrei durch Alkohol extrahieren [1]), und zwar, wie es scheint, nach Maßgabe des Glykogenschwundes um so reichlicher, je länger man die Masse sich selbst überläßt [2]).

In Muskeln, welche einem lebenden Tiere unmittelbar entnommen und durch siedendes Wasser schnell abgetötet sind, findet man nur unbedeutende Zuckermengen. Dieser Uebergang des Glykogens in Traubenzucker ist kein direkter. Es scheint durch die Protoplasmawirkung, ähnlich wie durch das Ptyalin, zunächst Erythrodextrin [3]), weiter Achroodextrin und sodann Maltose [4]) aus den Glykogengebilden zu werden, welch letztere endlich in Traubenzucker zerfällt.

Außer der Maltose und dem Traubenzucker findet sich in geringer Menge bei fast allen Tieren, welche daraufhin untersucht wurden [5]), sowohl in den quergestreiften, als in den glatten Muskeln, und zwar, wie es scheint, verhältnismäßig reichlich in den roten Muskelbündeln, eine Substanz, welche früher allgemein wegen ihrer empirischen Zusammensetzung und ihres süßen Geschmackes als ein Zucker angesprochen wurde, aber nach neueren Untersuchungen den aromatischen Körpern zugehört. Es ist dies der Inosit, über dessen physiologische Bedeutung vorläufig Dunkel herrscht.

Bd. 5, 1881, S. 353. Vgl. auch WEYL und ZEITLER, ebendas., Bd. 6, 1882, S. 562.

1) MEISSNER, Göttinger Nachrichten, 1861 und 1862. Vgl. auch A. PANORMOFF, Ueber den Zucker in den Muskeln, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 17, 1893, S. 596.

2) O. NASSE, Pflüger's Arch., Bd. 2, 1869, S. 97, und Bd. 14, 1877, S. 473. BORUTTAU, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 18, 1894, S. 519.

3) LIMPRICHT, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 133, 1865, S. 293. W. KÜHNE, Lehrb. d. physiol. Chemie, 1866, S. 307.

4) MEISSNER, a. a. O. PAVY, Lancet, Bd. 11, 1881, S. 5 u. S. 43. Zu einem negativen Resultate gelangte allerdings in dieser Beziehung A. PANORMOFF, a. a. O. S. 605.

5) SCHERER, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 73, 1850, S. 322. W. KRUKENBERG, Vergleich.-physiologische Studien, II, 1882, S. 143—147, u. Vergleich.-physiol. Vorträge, V, S. 303. TH. WEYL, Bericht d. Berliner Akadem., 1881, S. 383. Quantitative Bestimmungen des Inosits liegen von O. JAKOBSEN vor. Er fand im Pferdemuskel 0,003 Proz., im Delphinfleisch sogar nur 0,0008 Proz. (Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 157, 1871, S. 231).

Derselbe ist auch im Pflanzenreiche verbreitet und hier zuerst als Phaseomannit beschrieben worden [1]).

In den Muskeln der Fische wird der Inosit eigentümlicherweise vermißt, dagegen findet sich hier an seiner Stelle eine Substanz, welche dem Inosit chemisch sehr nahe steht und Scyllit genannt ist [2]).

Um den Inosit aus Muskelbrei darzustellen, wird der wäßrige Extrakt durch Aufkochen vom Eiweiß befreit und nach der Entfernung desselben zur Flüssigkeit so lange Barytwasser gegeben, bis kein Niederschlag von Bariumphosphat mehr erfolgt. Nunmehr dampft man stark ein, bis sich das Kreatin größtenteils ausgeschieden hat. Von letzterem wird abfiltriert und das Filtrat mit dem 4-fachen Volumen Alkohol gekocht. Nach dem Erkalten werden die ausgeschiedenen Mineralsalze durch Filtration entfernt und die alkoholische Lösung mit Aether geschüttelt, welcher den Inosit in glänzenden Blättchen bald zur Ausscheidung bringt. Durch nochmaliges Lösen in Weingeist und Fällung durch Aether gewinnt man ihn rein.

Nach den Untersuchungen von Maquenne [3]) ist der Inosit Hexahydrooxybenzol, welchem die Formel $(CH.OH)_6$ zukommt. Er besteht demnach aus 6 zu einem Ringe gruppierten Alkoholgruppen.

Der Inosit krystallisiert mit zwei Molekülen Krystallwasser in monoklinen, oft rosettenförmig angeordneten Prismen. In Wasser und wäßrigem Alkohol ist derselbe ziemlich leicht löslich, unlöslich dagegen in absolutem Alkohol und in Aether. Durch basisches Bleiacetat und Ammoniak wird der Inosit aus seinen Lösungen vollkommen gefällt, welche Reagentien bisweilen zu seiner Darstellung benutzt worden sind.

Der Inosit ist optisch inaktiv und reduziert Metalloxyde in alkalischen Flüssigkeiten nicht.

Hefe greift den Inosit nicht an, dagegen spaltet ihn das Bacterium lactis in Milchsäure [4]).

Die reinen Lösungen des Inosits zeigen folgendes Verhalten:

Setzt man zu einer Probe starke Salpetersäure, verdampft die Flüssigkeit auf dem Wasserbade zur Trockene, rührt den Rückstand mit etwas Ammoniak und Chlorcalcium an und läßt noch einmal völlig abdampfen, so hinterbleibt ein rosenroter Fleck [5]).

Fügt man ferner zu einer Portion ein wenig Quecksilberoxydnitrat, so entsteht ein gelber Niederschlag, welcher sich beim Ein-

---

1) Vohl, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 99, 1856, S. 125 und Bd. 101, 1857, S. 50. Tanret und Villiers, Ann. de chim. et physique, Bd. 23, 1881, S. 389—397.

2) Frerichs und Städeler, Journ. f. prakt. Chemie, Bd. 73, S. 48 sowie Mitteilungen der Züricher naturforsch. Ges., 1855.

3) Maquenne, Compt. rend., Bd. 104, 1887, S. 225, 297 u. 1719. Vgl. auch R. Fick, Untersuchungen über die Darstellung und die Eigenschaften des Inosits, sowie dessen Verbreitung im Pflanzenreiche, Chem. Centralblatt, 1887, S. 453.

4) Hilger, Annalen d. Chem. u. Pharm., Bd. 160, 1871, S. 337. Vohl, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 9, 1876, S. 984.

5) Scherer, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 81, 1851, S. 375. Nach Seidel (Inaug.-Dissertation Dorpat, 1884) kann man statt des Chlorcalciums auch Strontiumacetatlösung verwenden und erhält dann eine Grünfärbung mit violettem Niederschlag.

dampfen der Flüssigkeit, besonders wenn man ihn auf dem Wasserbade an den Wandungen der Schale ausbreitet, schön rot färbt, um beim Erkalten wieder den gelben Farbenton anzunehmen [1]). Diese Probe giebt auch der Scyllit.

Behandelt man frisches Muskelgewebe mit siedendem Wasser, so werden die eiweißartigen Stoffe desselben im wesentlichen koaguliert. Sie bleiben nebst den Fetten sowie den fettähnlichen Substanzen im Rückstande, und man gewinnt ein Extrakt, welches neben den anorganischen Salzen sowohl stickstoffhaltige, als auch stickstofffreie Verbindungen gelöst enthält.

Die stickstofffreien Extraktivstoffe wurden soeben besprochen. Es sind die Milchsäure, bezw. Laktate, Glykogen, Dextrine, Traubenzucker, Maltose und Inosit bezw. Scyllit.

Von stickstoffhaltigen Extraktivstoffen des Muskels sind namentlich folgende anzuführen:

Kreatin und Kreatinin,
Harnstoff und Harnsäure,
Taurin und Glykokoll,
die Nukleïnbasen: Hypoxanthin, Guanin und Xanthin, welchen sich das Karnin anschließt.

Das Kreatin wurde in der Muskelsubstanz von Chevreul [2]) entdeckt. Es ist in den Muskeln der höheren Tiere konstant und in auffallender Menge vorhanden. Voit [3]) fand davon in den frischen Muskeln des Menschen und verschiedener Kalt- wie Warmblüter annähernd gleichviel, nämlich im Mittel 0,21 bis 0,28 Proz. Die Gesamtmuskulatur eines erwachsenen Mannes enthält demnach etwa 90 g Kreatin.

Auch in den glatten Muskeln der Wirbeltiere ist dasselbe nachgewiesen [4]). Ob das Kreatin dagegen auch bei den Wirbellosen vorkommt, steht noch dahin. Krukenberg vermochte es hier nicht nachzuweisen [5]).

Seiner Konstitution nach ist es Methylglykocyamin:

$$C(NH)\left\langle\begin{matrix}NH_2\\N(CH_3)-CH_2-COOH\end{matrix}\right.$$

Künstlich läßt sich das Kreatin bei der Einwirkung von Cyanamid $C\left\langle\begin{matrix}NH\\NH\end{matrix}\right.$ auf Methylglykokoll (Sarkosin) $CH_2(NH-CH_3)COOH$ durch eine einfache Addition beider Verbindungen erhalten [6]), woraus sich der Name der Verbindung (eigentlich: Methylglykokoll-Cyanamid) erklärt.

---

1) Gallois, Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 4, 1865, S. 264.

2) Chevreul, Journal d. pharm., Bd. 21, 1835, S. 231. Vgl. auch Liebig, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 62, 1847, S. 257.

3) C. v. Voit, Zeitschr. f. Biol., Bd. 4, 1868, S. 77. M. Perls, Deutsch. Arch. f. klin. Mediz., Bd. 6, 1869, S. 243. Vgl. auch Nawrocki, Centralbl. f. d. medic. Wissensch., 1866, S. 625, sowie W. Krukenberg, Unters. aus d. physiol. Institut zu Heidelberg, Bd. 3, 1880, S. 197—220, und Bd. 4, 1881, S. 33—63.

4) C. G. Lehmann, Zoochemie, Heidelberg 1858, S. 478.

5) W. Krukenberg, Vergl.-phys. Vorträge, V, 1886, S. 316.

6) Volhard, Sitzungsber. d. Münch. Akadem., 1868, S. 472.

Eine ähnliche Synthese, nämlich Erhitzen von Guanidinkarbonat mit Methylglykokoll auf 150° C hat Horbaczewski[1]) angegeben.

Das Kreatin krystallisiert in harten rhombischen Prismen mit einem Molekül Krystallwasser, welches bei 100° C entweicht.

In absolutem Alkohol und in Aether unlöslich, ist das Kreatin in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich, leicht dagegen beim Erwärmen desselben.

Kocht man eine wäßrige Kreatinlösung nach dem Ansäuern längere Zeit, so geht die Substanz auffallenderweise durch Wasserentziehung vollkommen in ihr Anhydrid, das Kreatinin, über:

$$C(NH)\left\langle\begin{matrix} NH_2 \\ N(CH_3)-CH_2-COOH \end{matrix}\right. \qquad -H_2O$$

Kreatin

$$= C(NH)\left\langle\begin{matrix} NH\overline{} \\ N(CH_3)-CH_2-CO \end{matrix}\right.$$

Kreatinin

Der basische Charakter des Kreatins ist sehr schwach ausgeprägt, seine wäßrigen Lösungen reagieren neutral. Dennoch bilden sie, mit Säuren im Vakuum verdunstet, leicht zersetzliche Salze.

Beim Kochen mit Barytwasser zerfällt das Kreatin unter Wasseraufnahme, seiner Konstitution entsprechend, in Methylglykokoll und in Harnstoff. Daneben entsteht aber auch regelmäßig durch Abspaltung von Ammoniak Methylhydantoïn:

$$C(NH)\left\langle\begin{matrix} NH_2 \\ N(CH_3)-CH_2-COOH \end{matrix}\right. \qquad -NH_3$$

Kreatin

$$= CO\left\langle\begin{matrix} NH\overline{} \\ N(CH_3)-CH_2-CO \end{matrix}\right.$$

Methylhydantoïn

Will man das Kreatin aus dem wäßrigen Muskelextrakt isolieren, so setzt man zu letzterem, um die Phosphate und die Eiweißstoffe zu beseitigen, basisches Bleiacetat, solange noch ein Niederschlag entsteht, befreit das Filtrat vom überschüssigen Blei durch Schwefelwasserstoff, entfernt das Bleisulfid und verdunstet die Lösung bei möglichst niederer Temperatur auf ein kleines Volumen, worauf das Kreatin nach längerem Stehen in der Kälte auskrystallisiert[2]).

Zum Nachweis des Kreatins führt man dasselbe durch $^1/_4$-stündiges Kochen mit sehr verdünnter Schwefelsäure, in sein Anhydrid, das Kreatinin, über, welches einige charakteristische Reaktionen besitzt.

Das Kreatinin (Methylglykocyamidin) kommt im Muskel der höheren Tiere, wie es scheint, ebenfalls konstant, aber in äußerst geringer Menge vor[3]). Bei einigen Fischen dagegen hat es Krukenberg[4]) in sehr bedeutenden Quantitäten nachgewiesen, so bei Lu-

---

1) Horbaczewski, Wiener medizin. Jahrbücher, 1885, S. 459.

2) Vgl. Neubauer, Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 2, 1863, S. 26 und Bd. 6, 1867, S. 33.

3) Liebig, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 62, 1847. Sarokow, Virchow's Arch., Bd. 28, 1863, S. 544. C. v. Voit, Zeitschr. f. Biol., Bd. 4, 1868, S. 77. A. Monari, Arch. de biol. ital., Bd. 13, 1890, S. 1.

4) W. Krukenberg, Untersuchungen aus dem physiolog. Institut zu Heidelberg, Bd. 4, 1881, S. 43 u. 44.

varus, Thynnus, Pelamys und Conger. Die meerblauen Rumpfmuskeln von Luvarus imperialis enthalten davon nicht weniger als 0,3 Proz.

Das Kreatinin bildet glänzende, wasserfreie Prismen, welche sich bei jeder Temperatur in Wasser und in absolutem Alkohol mit neutraler Reaktion [1]) leicht lösen. Mit Säuren bildet es gut krystallisierende Salze.

Bei der Einwirkung von schwach alkalischen Flüssigkeiten wird das Kreatinin allmählich schon in der Kälte unter Wasseraufnahme in Kreatin verwandelt. Diese Hydratation erfolgt sogar schon durch die Einwirkung von kaltem Wasser, viel schneller beim Erwärmen seiner wäßrigen Lösung.

Aus seinen Lösungen wird das Kreatinin namentlich gefällt durch Chlorzink, mit welchem es ein schwer lösliches Doppelsalz bildet, dessen Krystallformen, eigentümliche, oft rosettenförmig angeordnete Gruppen von feinen Prismen, charakteristisch sind. Durch Kochen mit Bleihydroxyd wird das Kreatinin aus diesem Doppelsalz in Freiheit gesetzt und kann aus dem zur Trockene eingedampften Gemisch — soweit es nicht während des Kochens mit Wasser in Kreatin übergegangen ist — durch absoluten Alkohol extrahiert werden.

Zur Isolierung des Kreatinins aus Muskelbrei laugt man denselben mit viel lauwarmem Wasser aus, giebt zum filtrierten Extrakt etwas Bariumkarbonat, dunstet bei möglichst niederer Temperatur zur Trockene und extrahiert mit absolutem Alkohol, aus welchem dann Chlorzink nach mehrtägigem Stehen die Fällung des Kreatinins bewirkt.

Zur Erkennung des Kreatinins dient außer seiner Fällbarkeit durch Chlorzink auch seine Fällung aus nicht zu verdünnter wäßriger Lösung durch Silbernitrat (die Fällung ist in heißem Wasser löslich), Quecksilberchlorid, Phosphorwolframsäure [2]) und durch Pikrinsäure [3]). Setzt man zur gelben Pikratfällung einige Tropfen verdünnter Natronlauge, so tritt sofort eine schöne Rotfärbung ein [4]).

Giebt man ferner zu einer Kreatininlösung wenige Tropfen einer frisch bereiteten Lösung von Nitroprussidnatrium und fügt dann tropfenweise verdünnte Natronlauge hinzu, so färbt sich die Flüssigkeit rubinrot, aber nur kurze Zeit, dann verblaßt die Farbe und geht in Strohgelb über [5]). Säuert man nunmehr die gelb gewordene Flüssigkeit stark mit Eisessig an und kocht, so wird die Lösung erst grün, bildet dann einen blauen Schaum und endlich, namentlich bei längerem Stehen, einen blauen Niederschlag von Berliner Blau [6]).

Die physiologische Bedeutung des Kreatins sowie des Kreatinins in der Muskelsubstanz ist keineswegs aufgeklärt. Mit Sicherheit läßt sich nur sagen, daß sie Zersetzungsprodukte gewisser Eiweißstoffe der Muskeln vorstellen. Hierfür spricht ihr Stickstoffgehalt, ihr kon-

---

1) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 211.

2) F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 67.

3) Jaffé, Zeitschr. f. physiolog. Chem., Bd. 10, 1886, S. 398.

4) Jaffé, a. a. O. S. 399.

5) Th. Weyl, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 11, 1878, S. 2175.

6) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiolog. Chem., Bd. 4, 1880, S. 133 und Bd. 9, 1885, S. 127.

stantes Vorkommen auch in den embryonalen Muskeln [1]), welche ja bis zu einem gewissen Grade ebenfalls dem Stoffwechsel unterliegen, sowie der Nachweis, daß Kreatin und sein Anhydrid in den Muskeln, welche vor ihrer Abtötung angestrengt gearbeitet haben, reichlicher vorhanden sind, als in der korrespondierenden Muskelgruppe, deren Abtötung nach vorheriger Ruhe erfolgte [2]). Sehr erheblich ist diese Kreatin- und Kreatininzunahme in tetanisierten Muskeln allerdings nicht, was aber erklärlich ist, wenn man bedenkt, daß die Arbeit des Muskels in erster Linie durch die in demselben vorhandenen stickstofffreien Stoffe aufgebracht wird, und daß ferner der Zerfall des Organeiweißes bei normaler Ernährung stets nur ein geringer ist und selbst durch angespannte Thätigkeit nur unbedeutend gesteigert werden kann [3]).

Läßt man dagegen ein Tier hungern, bis die stickstofffreien Stoffe vollkommen verschwunden sind, so muß die Gesamtleistung des Körpers nunmehr von dem in gesteigertem Maße in Zerfall geratenden Organeiweiß bestritten werden [4]), und in der That scheint sich unter diesen Umständen auch der Kreatingehalt der Muskeln ganz erheblich zu vermehren. Demant [5]) konnte im Laboratorium von Hoppe-Seyler feststellen, daß bei Tauben im vorgerückten Hungerzustand der prozentische Kreatin- und Kreatiningehalt der Muskeln fast auf das 3-fache im Vergleich mit demjenigen der normalen Tiere anstieg.

Die Anschauung, daß fortwährend Kreatin aus den Muskeln dem Blute zuströme, worin es in der That stets in sehr geringen Mengen zu finden ist, um als Kreatinin mit dem Harn zur Ausscheidung zu gelangen, ist wenig vereinbar mit dem Befund [6]), daß der konstante, aber sehr geringe Kreatiningehalt des Harns, im Gegensatz zum Kreatingehalt der Muskeln, sich durch körperliche Arbeit quantitativ in keiner Weise beeinflussen läßt.

Uebrigens behauptet Johnson [7]), daß ein von ihm aus Rindsmuskeln dargestelltes Kreatininpräparat mit dem Kreatinin des Harnes dieser Tiere zwar isomer, aber keineswegs identisch sei.

Sollte sich diese Angabe bestätigen, so wäre eine Beziehung des

---

1) Vgl. W. Krukenberg, Vergleich.-physiol. Vorträge, V, 1886, S. 316.

2) Sarokin, Virchow's Arch., Bd. 28, 1863, S. 544. Besonders siehe hierüber: A. Monari, Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung der Muskeln in der Ermüdung, Arch. de biol. ital., Bd. 13, 1890, S. 1.

3) Vgl. Teil I, S. 277 u. 301.

4) Vgl. Teil I, S. 287.

5) Demant, Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 3, 1879, S. 387.

6) Nawrocki, Zur Kreatinfrage, Centralblatt f. die medizin. Wissenschaften, 1866, S. 625. Meissner, Ueber Ausscheidung von Kreatin bei Säugetieren, Zeitschr. f. rat. Med., Bd. 31, 1868, S. 283. C. v. Voit, Zeitschr. f. Biol., Bd. 4, 1868, S. 114. Meissner, Zeitschr. f. ration. Med., Bd. 31, 1868, S. 234. K. B. Hofmann, Ueber Kreatinin im normalen und path. Harn, Virchow's Arch., Bd. 48, 1869, S. 358.

7) G. S. Johnson, Proc. of the Royal Society, Bd. 50, 1891, S. 287. Die Angaben Johnson's finden sich auch bei F. Hoppe-Seyler und Thierfelder, Handbuch der physiol. chemischen Analyse, 1893, S. 144.

Muskelkreatinins zum Harnkreatinin sehr zweifelhaft. Aber auch von den Mitteilungen JOHNSON's abgesehen, ist nach dem Obigen die Annahme gerechtfertigt, daß die konstanten Kreatininmengen des Harns gar nicht aus den Muskeln stammen, sondern aus irgend welchen anderen Organen. In der That läßt sich fast in allen Geweben Kreatin oder sein Anhydrid in geringen Mengen nachweisen. In der Schilddrüse ist das Kreatinin sogar in bedeutender Quantität enthalten [1]).

Vorläufig scheint es am wahrscheinlichsten, daß die im Stoffwechsel des Muskels fortwährend entstehenden Kreatinmengen der weiteren Spaltung und Oxydation unterliegen, so daß der gesamte Stickstoff des Kreatins schließlich als Harnstoff zur Ausscheidung gelangt, welcher sich thatsächlich nach reichlicher Muskelarbeit, dem vermehrten Zerfall des Organeiweißes entsprechend, etwas gesteigert findet. Doch muß die Spaltung und Oxydation des Kreatins in den Muskeln nur sehr träge erfolgen, wofür der bedeutende Kreatingehalt dieser Organe schon unter normalen Verhältnissen spricht und noch mehr dessen Zunahme über die Norm bei der Arbeit und besonders im fortgeschrittenen Hungerzustande.

Führt man bei einem Tiere Kreatin in den Magen ein, so erscheint es in seiner ganzen Menge als Kreatinin im Harn [2]). Dieses per os gegebene Kreatin gelangt natürlich nicht in das Muskelgewebe, sondern wird mit dem Blute direkt den Nieren zugeführt. Sein Schicksal im Organismus kann durchaus keinen Schluß auf dasjenige des Muskelkreatins gestatten.

Das Kreatin und das Kreatinin des Muskels zerfallen, wie soeben ausgeführt wurde, vor ihrer Ausscheidung aus dem Organismus höchst wahrscheinlich weiter in Harnstoff. Da nun beide Verbindungen außerhalb des Tierkörpers bei der Einwirkung von Alkalien unmittelbar Harnstoff liefern, muß man annehmen, daß wenigstens ein Teil des letzteren auch in den Muskeln selbst entsteht.

Doch ist die jeweilig in diesen Organen vorhandene Menge des Harnstoffes sicher sehr gering. Es wird derselbe, im Gegensatz zum Kreatin, offenbar schnell in die Blutbahn befördert, um den Nieren zugeführt zu werden.

J. v. LIEBIG [3]), welcher zuerst nach Harnstoff im Muskelgewebe suchte, gelang es nicht, denselben daraus zu isolieren. PICARD [4]) dagegen giebt an, in den Muskeln vom Hund und vom Kaninchen Harnstoff gefunden zu haben. Mehr Beachtung verdient in dieser Beziehung eine Untersuchung von DEMANT [5]), welcher im Laboratorium von HOPPE-SEYLER aus Pferdemuskeln eine Substanz zu ge-

---

1) Vgl. N. BUBNOW, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 33.

2) G. MEISSNER, Zeitschr. f. ration. Medizin, Bd. 24, 1865, S. 97; Bd. 26, 1866, S. 225; Bd. 31, 1868, S. 283. C. VON VOIT, Ueber das Verhalten des Kreatins und Kreatinins im Tierkörper, Zeitschr. f. Biol., Bd. 4, 1868, S. 111. RUBNER, Ueber den Einfluß der Extraktivstoffe des Fleisches auf die Wärmebildung, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 265.

3) J. v. LIEBIG, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 62, 1847, S. 257.

4) P. PICARD, Comptes rendus, Bd. 87, 1878, No. 15 u. 25.

5) B. DEMANT, Zur Frage nach dem Harnstoffgehalt der Muskeln, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 419.

winnen vermochte, welche alle wesentlichen Reaktionen des Harnstoffes gab.

Einer besonderen Methode des Nachweises, daß Harnstoff im Muskel gebildet wird, bedienten sich Owsjannikow und Istomin [1]). Sie leiteten Hundeblut durch eine überlebende Muskelpartie desselben Tieres und fanden das ausströmende Blut erheblich reicher an Harnstoff, als das eintretende.

Als Beweis für die Harnstoffbildung im Muskel muß weiter der Befund von Voit [2]) betrachtet werden, nach welchem die Muskeln von Choleraleichen weit größere Mengen von Harnstoff enthalten, als das Blut. Harnstoff wird demnach wohl auch in der Norm aus den Muskeln dem Blute zugeführt werden, was sich jedoch nur bei daniederliegender Cirkulation des Säftestromes deutlich zu erkennen giebt.

Sehr bemerkenswert ist endlich die Thatsache, daß nicht bei allen Tieren der in dem Muskelgewebe gebildete Harnstoff eine so schnell gebildete Elimination erfährt, als dies beim Menschen und den Säugern der Fall zu sein scheint.

Wie zuerst Städeler und Frerichs [3]) nachgewiesen haben, enthalten alle darauf untersuchten Selachier (Rochen und Haie) in ihren Muskeln verhältnismäßig große Mengen von Harnstoff. Nach den sorgfältigen Bestimmungen von Schröder [4]) beträgt der Gehalt an Harnstoff in der Muskelsubstanz von Scyllium catulus im Mittel 1,95 Proz. und zwar auch dann, wenn man dem Katzenhai zuvor die Leber exstirpierte, ein Eingriff, den die Tiere etwa 70 Stunden überleben. Auch die Embryonen der Selachier bergen reichlich Harnstoff [5]).

Die Ursache dieser Ansammlung von Harnstoff in den Muskeln der Selachier ist keineswegs völlig aufgeklärt. Sie erinnert zunächst auffallend an die Aufspeicherung des Kreatins im Säugetiermuskel. Doch ist bei den Selachiern die Frage insofern eine andere, als hier auch das Blut sehr reich an Harnstoff ist, noch bedeutend reicher, als die Muskeln und alle übrigen Organe.

Nach Schroeder [6]) „findet der große Reichtum der Organe des Selachiers an Harnstoff in der Trägheit, mit welcher die Niere denselben ausscheidet, seine Erklärung. Die Ausscheidung des Harnstoffes durch die Nieren ist hier, wenn man so sagen darf, behindert, und der Selachier gleicht in dieser Beziehung bis zu einem gewissen Grade einem Säugetier im Zustande der Urämie. Wenn bei einem Hunde durch Verschluß der Nierengefäße, der Ureteren oder Nephrotomie die Ausscheidung des Harnstoffes aus dem Körper verhindert wird, so findet eine allmähliche Harnstoffzunahme statt, welche sich

---

1) Owsjannikow u. Istomin, Arb. der Petersb. Gesellsch. der Naturforscher, Februar 1876.

2) C. v. Voit, Zeitschr. f. Biol., Bd. 2, 1866, S. 225.

3) Städeler und Frerichs, Journal f. prakt. Chemie, Bd. 73, 1858, S. 48. Städeler, Journal f. prakt. Chemie, Bd. 76, 1858, S. 58.

4) W. v. Schroeder, Ueber die Harnstoffbildung der Haifische, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 576. Vergl. auch W. Krukenberg, Die Harnstoffretention in den Organen der Rochen und Haie, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch., 1887, Nr. 25.

5) W. Krukenberg, Vergleich.-physiol. Vorträge, 1886, S. 314.

6) W. v. Schroeder, a. a. O. S. 597.

auf alle Organe bezieht. OERTEL[1]) fand bei Kaninchen und Hunden, bei denen die Nieren entfernt waren, im Muskel bis 0,2 Proz. Harnstoff, was eine ungeheure Zunahme bedeutet, wenn man bedenkt, daß normal der Muskel kaum bestimmbare Spuren von Harnstoff enthält."

Unter den Wirbellosen sollen die Muskeln der Arthropoden ansehnliche Mengen von Harnstoff enthalten[2]).

Nach unseren heutigen Vorstellungen über die Herkunft der Harnsäure im Organismus, welche wir als ein Produkt der zerfallenen Kernnukleïne betrachten, soweit sie nicht bei gewissen Tierklassen durch eine Synthese entsteht, wird dieselbe nicht nur in der Muskelsubstanz derjenigen Tiere zu erwarten sein, bei denen der Stickstoff in der Form von Harnsäure zur Ausscheidung gelangt. Vielmehr ist sie wahrscheinlich überall in der Muskulatur in sehr geringer Menge vorhanden[3]).

In der That hat zuerst MEISSNER[4]) gezeigt, daß die Muskeln der Hühner eine kleine Menge Harnsäure enthalten.

Aehnlich wie die Muskeln der Selachier in Bezug auf ihren Harnstoffreichtum eine Ausnahmestellung einnehmen, gilt dasselbe für die Alligatoren und Krokodile in betreff der Harnsäure. Diese Tiere beherbergen massenhafte Urate in ihrer Muskulatur, ohne daß sich, wie beim Kreatin und beim Harnstoff, mit völliger Sicherheit sagen läßt, worauf diese eigentümliche Harnsäureretention zurückzuführen sei[5]).

Taurin und Glykokoll[6]) sind vielleicht ebenfalls allgemein verbreitete, aber in der Norm nur in sehr geringer Menge vorkommende Muskelbestandteile.

Ersteres ist bei Vertretern fast aller Tierklassen nachgewiesen, so im Pferdemuskel[7]), im Fischfleisch[8]), in den Muskeln der Frösche, der Gastropoden und der Acephalen[9]). Ein besonderes Retentionsvermögen für Taurin scheinen die Cephalopoden zu besitzen, deren Fleischsaft einer konzentrierten Taurinlösung gleicht.

Auf Glykokoll sind die Muskeln der verschiedenen Tiere wohl

---

1) OERTEL, Zeitschr. f. Biol., Bd. 4, 1868, S. 129.

2) W. KRUKENBERG, Untersuch. a. d. physiol. Institut zu Heidelberg, Bd. 4, 1881, S. 33—63; Vergleich.-physiol. Vorträge, 1886, S. 313.

3) MEISSNER, Zeitschr. f. rat. Medizin, Bd. 31, 1868, S. 144.

4) J. v. LIEBIG, Jahresber. d. Chemie für 1849, S. 531. PAGENSTECHER, Verhandlungen des Naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, Bd. 3, 1868, S. 129. W. KRUKENBERG, Vergleichend-physiol. Studien II, 1882.

5) Vergl. hierüber W. KRUKENBERG, Vergleichend-physiol. Vorträge, S. 314.

6) Vergl. Teil I, S. 165.

7) LIMPRICHT, Annalen d. Chem. u. Pharm., Bd. 127, 1863, S. 185; Bd. 133, 1865, S. 293. O. JAKOBSEN, ebendas., Bd. 157, 1871, S. 227.

8) LIMPRICHT, a. a. O., Bd. 127, 1863, S. 185.

9) FREMY u. VALENCIENNES, Ann. de chim. et de phys., Bd. 50, 1857, S. 129. STÄDELER und FRERICHS, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 73, 1858, S. 51. FRÉDÉRICQ, Bulletin de l'académ. royal de Belgique, Bd. 46, 1878, S. 765. W. KRUKENBERG, Untersuchungen der Fleischextrakte verschiedener Fische und Wirbelloser, Unters. aus dem physiol. Institut zu Heidelberg, Bd. 4, 1881, S. 63 und Vergleich.-physiol. Studien, 2. Reihe, I, 1882, S. 30 u. 143.

kaum geprüft worden. Doch darf seine allgemeine Verbreitung im Muskelgewebe vermutet werden. In dieser Beziehung ist ein Befund von CHITTENDEN[1]) von erheblichem Interesse, welcher im Schließmuskel von Pecten irradians reichliche Mengen von Glykokoll nachweisen konnte. Wahrscheinlich handelt es sich auch hier um eine specifische Retention eines sonst nur in minimalen Quantitäten auftretenden Stoffwechselproduktes.

Die früher besprochenen Nukleïnbasen[2]) mit Ausnahme des Adenins[3]) sind, abgesehen von ihrer Gegenwart in den Nukleïnen, auch als solche, und zwar wahrscheinlich an Milchsäure gebunden, in der Muskelsubstanz aller Tiere vorhanden und daraus durch lauwarmes Wasser extrahierbar. Vermutlich entstehen sie gleich der Harnsäure beim Zerfall der Kernnukleïne der Muskelzellen.

Das Hypoxanthin ist zuerst von SCHERER[4]) im Herzmuskel aufgefunden worden, später von anderer Seite[5]) in den willkürlichen Muskeln des Menschen und verschiedener Tiere, wo seine Menge zu 0,07—0,12 Proz. bestimmt worden ist[6]). Vom Xanthin läßt sich zwar häufig ein gleicher Prozentgehalt nachweisen, doch scheint dessen Menge großen Schwankungen zu unterliegen. KOSSEL[7]) fand davon in den Muskeln von Tauben und Hühnern 0,01—0,1 Proz. Das Guanin tritt dagegen quantitativ stark zurück und scheint nur aus embryonalen Muskeln[8]) sowie aus den Muskeln einzelner Tierformen[9]) (Knorpel- und Knochenfische, Octopus) in größeren Mengen isolierbar zu sein. Aus Rindsmuskel vermochte KOSSEL 0,005 Proz. Guanin zu gewinnen, im Muskel des erwachsenen Hundes dagegen waren davon nur Spuren nachweisbar.

Um die Nukleïnbasen aus einem wäßrigen, durch mehrstündiges Digerieren bei 40—50° C mit folgendem Auspressen hergestellten Muskelextrakt abzuscheiden[10]), wird nach der Entfernung der Phosphorsäure und der Eiweißstoffe durch basisches Bleiacetat das mittels Schwefelwasserstoffe entbleite Filtrat stark eingedampft, worauf bei längerem Stehen in der Kälte das Kreatin auskrystallisiert. Das

---

1) CHITTENDEN, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 178, 1875, S. 266.

2) Vergl. Teil I, S. 42 u. ff.

3) Vergl. A. KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 263.

4) SCHERER, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 73, 1852, S. 328.

5) STRECKER, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 108, 1858, S. 129. NEUBAUER, Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 6, 1867, S. 33.

6) A. KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 19 u. 20; Bd. 8, 1894, S. 407 u. 408.

7) KOSSEL, a. a. O.

8) KOSSEL, Ueber Guanin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 407 u. 408.

9) Vergl. hierüber W. KRUKENBERG, Vergleichend-physiologische Beiträge zur Chemie der kontraktilen Gewebe, Untersuch. a. d. physiol. Institut zu Heidelberg, Bd. 3, 1880, Heft 3 u. 4, S. 201, sowie: Das Fleisch der Fische und einiger Wirbelloser, auf seine näheren chemischen Bestandtheile untersucht, ebendas., Bd. 4, 1881, Heft 1. Vergl.-physiol. Studien, IV, 1881, S. 63.

10) Vgl. HOPPE-SEYLER und THIERFELDER, Handb. d. physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 493—496, wo die bezügl. Abhandlungen von NEUBAUER, KOSSEL, SCHINDLER u. BRUHNS angeführt sind.

saure Filtrat hiervon enthält die Nukleïnbasen. Es wird mit Ammoniak und dann mit ammoniakalischer Silbernitratlösung versetzt, wobei die darzustellenden Körper als Silbernitratdoppelverbindungen ausfallen.

Der Niederschlag wird in wenig heißer Salpetersäure gelöst und dann stark abgekühlt. Hierbei scheidet sich das Hypoxanthin-Silbernitrat (und eventuell auch das Guanin-Silbernitrat) vollkommen aus. Das Xanthin-Silbernitrat dagegen bleibt in der salpetersauren Lösung. Nach seiner Fällung durch überschüssiges Ammoniak als Xanthinsilber wird es durch Schwefelwasserstoff vom Silber befreit und in Ammoniak aufgenommen, aus welchem es beim Verdunsten desselben sich krystallinisch absetzt.

Die Silbernitratverbindungen des Hypoxanthins und Guanins werden ausgewaschen, in Wasser suspendiert und, nachdem man zum Sieden erhitzt hat, durch tropfenweisen Zusatz von Schwefelammoniumlösung zersetzt. Nach der Abscheidung des Schwefelsilbers in der Wärme wird filtriert. Im sauren Filtrat befindet sich das Hypoxanthin sowie ein Teil des Guanins, welch letzteres sich aber beim Behandeln der auf dem Wasserbad erwärmten Flüssigkeit mit Ammoniak ausscheidet, während das Hypoxanthin in Lösung bleibt und nach dem Filtrieren mit folgendem Verdunsten des Ammoniaks gewonnen wird. Der Rest des Guanins befindet sich beim Schwefelsilber im Rückstande, woraus er durch Auskochen mit sehr verdünnter Salzsäure ausgezogen und durch Uebersättigen der sauren Lösung mit Ammoniak vollkommen gefällt werden kann.

Nach einer anderen, zuerst von Drechsel [1]) und Balke [2]) angegebenen Methode kann man die Xanthinbasen aus Muskelextrakten auch in der Weise abscheiden, daß man die erhitzten Lösungen mit einem Kupfersalz, am besten mit Kupfersulfat unter Hinzufügen von Natriumbisulfit [3]), versetzt. Unter diesen Umständen fallen die Xanthinbasen vollkommen, und zwar nur noch durch Harnsäure verunreinigt, als Kupferoxydulverbindungen nieder. Letztere können dann durch Schwefelwasserstoff zersetzt werden. Von der gleichzeitig abgeschiedenen Harnsäure lassen sich die Xanthinbasen durch Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure leicht trennen [4]).

Das Xanthin ist in Alkohol unlöslich, sehr wenig löslich in kaltem, 10-mal leichter in heißem Wasser (1 : 1400). Leicht löst es sich dagegen in verdünnten Säuren und Alkalien, namentlich auch in Ammoniak, woraus es sich beim Verdunsten desselben in Gruppen von Krystallblättchen abscheidet. Das salzsaure Xanthin bildet warzenförmige Anhäufungen mikroskopischer Krystalle, die durch Wasser zersetzt werden.

Während die ammoniakalische Lösung des Xanthins durch Chlorzink und durch Chlorcalcium gefällt wird, scheidet sich aus

---

1) E. Drechsel, Eine neue Reaktion gewisser Xanthinkörper, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 25, 1892, S. 2454.

2) P. Balke, Zur Kenntnis der Xanthinkörper, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 47, 1893, S. 552.

3) M. Krüger, Ueber die Fällbarkeit der Harnsäure und der Basen der Harnsäuregruppe als Kupferoxydulverbindungen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 351 sowie Bd. 20, 1895, S. 170.

4) J. Horbaczewski, Ueber die Trennung der Harnsäure von den Xanthinbasen, ebendas., S. 341.

ihrer wäßrigen Lösung die Base ab, wenn man Sublimat oder Kupferacetat hinzugiebt. Letzteres bewirkt die Ausfällung erst beim Kochen der Flüssigkeit in der Form eines gelb-grünen Niederschlages.

Dampft man etwas Xanthin mit wenig Salpetersäure vorsichtig zur Trockne, so erhält man einen gelben Rückstand, der durch Natronlauge rot und dann beim Erhitzen blauviolett wird [1]) (modifizierte Murexid-Probe vgl. Teil I, S. 43).

Bringt man nach HOPPE-SEYLER [2]) in ein Uhrglas eine Mischung von Chlorkalklösung und Natronlauge und giebt ein Körnchen reines Xanthin hinzu, so bildet sich um dasselbe zuerst ein dunkelgrüner, bald aber braun werdender Hof, der schließlich wieder verschwindet.

Wie zuerst WEIDEL [3]) gefunden hat, entsteht eine schöne Rotfärbung, wenn man ein wenig Xanthin [4]) in frisch bereitetem und erwärmtem Chlorwasser unter Zusatz einer Spur Salpetersäure löst, die Flüssigkeit im Wasserbade zur Trockene dunstet und den Rückstand unter einer Glasglocke Ammoniakdämpfen aussetzt.

Das Hypoxanthin (früher auch Sarkin genannt), stets undeutlich krystallinisch, ist wenigstens in kaltem Alkohol ganz unlöslich, dagegen löst es sich in 300 Teilen kalten und 78 Teilen siedenden Wassers. Viel größer ist seine Löslichkeit in verdünnten Alkalien oder Säuren. Mit letzteren bildet es Salze, von denen das salzsaure Hypoxanthin, namentlich beim raschen Eindampfen seiner sauren Lösung, weniger charakteristisch beim langsamen Verdunsten derselben, in wetzsteinförmigen Krystallen sich abscheidet. Durch säurefreies Wasser werden die letzteren, wie alle Salze des Hypoxanthins, zersetzt.

Aus den wäßrigen Lösungen scheidet Kupferacetat beim Kochen Hypoxanthin-Kupferoxyd ab. Auch Quecksilberoxydsalze können zur Fällung der wäßrigen Hypoxanthinlösungen dienen.

Die ammoniakalische Lösung des Hypoxanthins wird durch ammoniakalische Silbernitratlösung unter Bildung eines Doppelsalzes gefällt. Das salpetersaure Hypoxanthinsilber löst sich in heißer Salpetersäure, um aus der erkalteten Lösung in Drusen meist gebogener Prismen zu krystallisieren. Die Eigentümlichkeit der Krystallform kann zur Erkennung des Hypoxanthins dienen.

Aus der erwärmten salzsauren Hypoxanthinlösung scheiden sich beim Zusatz von Pikrinsäure nach dem Abkühlen und einigem Stehen schwach gelblich gefärbte Prismen von Hypoxanthinpikrat ab.

Das Hypoxanthin giebt weder die Murexidreaktion, noch die Probe mit Chlorkalklösung und Natronlauge. Auch die WEIDEL'sche Reaktion [5]) kommt ihm nicht zu.

Das gewöhnlich amorphe Guanin ist als solches nicht nur in Alkohol, sondern auch in Wasser ganz unlöslich. Dagegen wird es

---

1) LIEBIG und WÖHLER, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 26, 1838, S. 341. STRECKER, ebendas., Bd. 108, 1858, S. 137.

2) HOPPE-SEYLER u. THIERFELDER, Handb. der physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 114.

3) WEIDEL, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 158, 1871, S. 365.

4) Vergl. KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 426. SALOMON, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 16, 1883, S. 198.

5) Vgl. KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 426.

von verdünnten Säuren (von Essigsäure nur spärlich) leicht aufgenommen. Ebenso sind seine Verbindungen und fixen Alkalien (auch der Guanin-Kalk) namentlich in warmem Wasser etwas löslich. Diese Löslichkeit steigert sich erheblich, wenn die Flüssigkeit etwas freies, fixes Alkali enthält.

In Ammoniak dagegen ist das Guanin sehr schwer löslich und kann deshalb hierdurch aus seinen Lösungen gefällt werden.

Die salpetersaure Lösung wird durch Silbernitrat gefällt. Das salpetersaure Guanin-Silber löst sich in heißer Salpetersäure, um beim Erkalten der Flüssigkeit vollkommen in feinen Nadeln auszukrystallisieren.

Aus der salzsauren Lösung schießen beim Abdampfen strahlenförmig angeordnete Nadeln oder Prismen von salzsaurem Guanin an, welche zur mikroskopischen Erkennung des Guanins dienen können. Durch säurefreies Wasser werden diese Krystalle zersetzt.

Ferner bewirken aus der salzsauren Lösung Fällungen [1]): konzentrierte Pikrinsäurelösung, Ferridcyankalium- sowie konzentrierte Kaliumbichromatlösung.

Das Guaninpikrat bildet gelbe, mikroskopische Krystallkügelchen oder Drusen gelber Nadeln, welche oft pinselförmige oder farnkrautartige Gebilde darstellen. Die Fällung durch Ferridcyankalium besteht aus gelbbraunen Prismen, während diejenige durch doppeltchromsaures Kali orangerote Prismen darstellt. Letztere Reaktion ist übrigens weniger empfindlich, als die beiden vorhergenannten.

Auch durch Sublimat wird das salzsaure Guanin gefällt.

Eine (in der Siedhitze bereitete) wäßrige Lösung von Guanin-Kalk wird durch essigsaures Kupfer beim Kochen vollkommen gefällt.

Das Guanin giebt dieselbe Murexidprobe wie das Xanthin [2]), dagegen tritt bei ihm die Farbenreaktion mit natronhaltigem Chlorwasser sowie die Weidel'sche Probe nicht ein.

Zu den Nukleïnbasen steht ferner chemisch und offenbar auch physiologisch in sehr naher Beziehung das K a r n i n ($C_7H_8N_4O_3$), welches sich neben den ersteren regelmäßig im Muskelsaft findet.

Es wurde zuerst von Weidel [3]) im eingedickten amerikanischen Fleischextrakt entdeckt, welcher von der Base etwa 1 Proz. enthält.

Auch in den Muskelauszügen der daraufhin untersuchten Frösche und Süßwasserfische ist das Karnin gefunden worden [4]).

Wie bereits Weidel festgestellt hat, geht das Karnin bei der Oxydation mittels Bromwassers oder Salpetersäure in Hypoxanthin über, woraus sich seine Verwandtschaft auch zu den übrigen Nukleïnbasen ergiebt.

Im Gegensatz zu letzteren wird das Karnin aus den Muskelextrakten — zugleich mit den Eiweißstoffen, der Phosphorsäure und

---

1) Capranica, Vorläufige Mitteilung einiger neuen Guanin-Reaktionen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 233. Eine eingehende Beschreibung der Guaninverbindungen findet sich bei C. Wulff, Beiträge zur Kenntnis der Nukleïnbasen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 477 u. ff.

2) Strecker, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 108, 1858, S. 137.

3) Weidel, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 158, 1871, S. 353.

4) W. Krukenberg u. Wagner, Sitzungsber. d. Phys.-med. Ges. zu Würzburg, 1883, S. 58 sowie Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 3, 1885, S. 25.

etwas Salzsäure — durch basisches Bleiacetat als Karninblei in der Kälte gefällt, welches sich aber beim folgenden Auskochen des Niederschlages in siedendem Wasser vollkommen auflöst. Sättigt man jetzt die noch heiße Lösung mit Schwefelwasserstoff, so wird das Karnin frei und geht in die Flüssigkeit über, die zur Darstellung der Base, nach der Entfernung des Schwefelbleies, stark zu konzentrieren ist.

Durch Zusatz von konzentrierter Silbernitratlösung wird aus der Flüssigkeit neben Chlorsilber salpetersaures Karninsilber gefällt. Man entfernt ersteres durch etwas Ammoniak und zersetzt das im Rückstande bleibende Karninsilber nach dem Suspendieren in wenig heißem Wasser durch Schwefelwasserstoff. Die heiß filtrierte Lösung enthält nunmehr reines Karnin, welches noch durch Tierkohle entfärbt und durch Alkohol gefällt werden kann.

Das Karnin bildet undeutlich krystallinische Massen, welche, unlöslich in Alkohol, sich schwer in kaltem, leicht dagegen in heißem Wasser lösen.

Die völlig neutral reagierende wäßrige Lösung wird durch Silbernitrat gefällt. Das entstehende Karninsilbernitrat ist in Salpetersäure sowie in Ammoniak unlöslich.

Ein weiteres Fällungsmittel der wäßrigen Lösung bildet das basisch essigsaure Blei (doch darf dasselbe neutrales Bleiacetat nicht enthalten), und zwar im Gegensatz zu den eigentlichen Nukleïnbasen, während andererseits viele Fällungsmittel dieser Basen, wie namentlich das Sublimat, die Pikrinsäure und das Kupferacetat, beim Karnin versagen.

Die Lösung des Karnins in warmer, starker Salzsäure läßt beim Erkalten Rosetten von glasglänzenden Nadeln anschießen. Das salzsaure Karnin wird im Gegensatz zu den entsprechenden Verbindungen der meisten Nukleïnbasen durch säurefreies Wasser nicht zersetzt.

Giebt man zu der Lösung des salzsauren Karnins Platinchlorid, so scheidet sich nach längerem Stehen das Chloroplatinat als goldgelbes, sandiges Pulver ab.

Das Karnin giebt, falls es von Xanthin völlig frei ist, keinerlei Farbenreaktionen.

Die stickstoffhaltigen Extraktivstoffe des Muskels sind mit den aufgezählten Körpern keineswegs erschöpft. Nur die näher untersuchten Verbindungen sind erwähnt worden.

Von weniger bekannten Stoffen sollen noch angeführt werden:

Die Inosinsäure, $C_{10}H_7N_2O_{11}$, welche von Liebig[1]) zuerst aus Rindsmuskeln isoliert wurde. Später ist dieselbe sowohl aus dem Fleisch verschiedener anderer Säuger (Kaninchen, Katze), als auch dem der Vögel (Huhn, Taube, Ente) und verschiedener Fische in wechselnder Menge gewonnen worden[2]). Die größten Quantitäten davon fand Creite im Entenmuskel, nämlich 0,26 Proz. inosinsauren Baryt. Die Inosinsäure selbst ist amorph, dagegen bildet sie mit den Alkalien und den alkalischen Erden krystallinische Salze.

Endlich beschreiben Krukenberg und Wagner[3]) eine ganze

---

1) J. v. Liebig, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 62, 1847, S. 257.

2) Vergl. Gregory, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 64, 1847, S. 106. Meissner, Zeitschr. f. ration. Med., Bd. 31, 1868, S. 144. Creite, ebendas., Bd. 36, 1869, S. 195.

3) W. Krukenberg u. Wagner, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 3, 1885, S. 28—35.

Reihe von chemisch bisher nicht definierbaren, aber wahrscheinlich ebenfalls stickstoffhaltigen, gut krystallisierenden Substanzen, welchen sie bei ihren Untersuchungen der Frosch- und Fischmuskeln begegneten.

Auch die von LIMPRICHT [1]) aus Fischmuskeln dargestellte, aber sonst kaum untersuchte Protsäure mag hier Erwähnung finden.

Von Gasen enthält der Muskel neben Spuren von Stickstoff reichlich Kohlensäure.

Wie bereits früher mitgeteilt wurde (vergl. Teil I, S. 14), entbindet nach den Versuchen von L. HERMANN sowie von PFLÜGER auch ein isolierter Muskel Kohlensäure, wenn man ihn unter dem evakuierten Recipienten einer Luftpumpe durch künstliche Reize zur Kontraktion bringt. Auch darauf ist hingewiesen worden, daß diese Kohlensäure nur gewissen Spaltungsprozessen im Muskel ihre Entstehung verdanken kann. Dies wird namentlich noch dadurch bestätigt, daß die Quantität der ausgeatmeten Kohlensäure von der Gegenwart des Sauerstoffes völlig unabhängig ist. Ihre Menge wird bei völliger Abwesenheit desselben genau ebenso groß gefunden als unter normalen Verhältnissen.

Weiter hat R. STINTZING [2]) festgestellt, daß im Muskel eine Substanz enthalten ist, welche durch Kochen desselben mit Wasser zerlegt wird und hierbei reichlich Kohlensäure liefert. Dieselbe Substanz wird auch durch die Arbeit des Muskels verbraucht, so daß ein durch Tetanisieren stark ermüdeter Muskel bei der Erhitzung um so weniger Kohlensäure liefert, als er früher bereits entwickelt hat. Die Innervation leistet also in dieser Beziehung dasselbe wie die Wärme.

Der Sauerstoff, welcher zu dieser Kohlensäurebildung erforderlich ist, wird unter normalen Verhältnissen fortwährend vom Muskel aufgenommen und in seinen Zellen aufgespeichert. Dies geht aus Versuchen von LUDWIG und SCZELKOW [3]) hervor, welche nachgewiesen haben, daß bei der künstlichen Durchblutung von Hundemuskeln auch im Ruhezustande nicht allein Kohlensäure an das Blut abgegeben, sondern auch Sauerstoff aus letzterem aufgenommen wird. Tetanisiert man während der Durchblutung den Muskel, so steigert sich sowohl die Sauerstoffaufnahme, als auch die Kohlensäureabgabe, letztere aber in erhöhtem Maße. Die Steigerung der Sauerstoffzehrung läßt sich auch noch in der Ruheperiode, welche der Reizung unmittelbar folgt, deutlich erkennen [4]).

An Aschenbestandteilen liefert der Muskel der höheren Tiere im Mittel etwa 1—1,5 Proz. des frischen Gewebes. Sie bestehen

---

1) LIMPRICHT, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 127, 1863, S. 188.

2) R. STINTZING, Untersuchungen über die Mechanik der physiol. Kohlensäurebildung, Pflüger's Arch., Bd. 18, 1878, S. 388. Vergl. auch PFLÜGER, Zur Kenntnis der Gase der Organe, ebendas., S. 381.

3) LUDWIG u. SCZELKOW, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 45, II, 1862, S. 190. Vergl. auch M. RUBNER, Versuche über den Einfluß der Temperatur auf die Respiration des ruhenden Muskels, Du Bois' Archiv, 1885, S. 38, sowie MAX VON FREY, Versuche über den Stoffwechsel des Muskels, Du Bois' Arch., 1885, S. 533.

4) M. v. FREY, a. a. O. S. 548.

ganz vorwiegend aus Kaliumphosphat[1]). Ferner enthält die Asche an Basen: Natron, Magnesia, Kalk und Eisenoxyd, an elektronegativen Bestandteilen: Chlor und Schwefelsäure. Letztere ist aber nicht etwa als solche im Muskel enthalten, denn man findet in demselben nur Spuren von Sulfaten. Die Schwefelsäure der Muskelasche wird vielmehr bei der Verbrennung der Eiweißstoffe des Muskels aus dem Schwefel derselben durch Oxydation gebildet. Ihre Menge reicht allein aus, um alle basischen Bestandteile des Muskels abzusättigen[2]). Die Asche des Muskels reagiert deshalb auch stark sauer.

Aus den Analysen von H. Schulz[3]) hat sich ergeben, daß die Muskulatur der Herbivoren durchweg einen geringeren Schwefelgehalt aufweist, als die der Omnivoren. Den höchsten Schwefelgehalt fand Schulz bei den reinen Karnivoren, und von diesen wieder bei den Fischen und dem Hummer.

Um den Wassergehalt der Muskeln zu bestimmen, müssen dieselben möglichst vom intermuskulären Fett befreit sein, weil das Fettgewebe an sich eine ungemein wasserarme Masse darstellt, so daß beim Einschluß desselben der Wassergehalt des Fleisches meist im umgekehrten Verhältnis zu seinem Fettgehalt stehen würde.

Unter Berücksichtigung dieser Thatsache hat sich im allgemeinen ergeben, daß die Muskulatur der jungen Individuen stets wasserreicher ist, als die der ausgebildeten, während im Greisenalter der Wassergehalt wieder zunimmt. Ungemein wasserreich sind embryonale Muskeln[4]). Sie enthalten im frühesten Stadium nicht weniger als 99,4 Proz. Wasser, welches allmählich bis auf 81,2 Proz. sinkt.

Auch die verschiedenen Muskelgruppen differieren in ihrem Wassergehalt, den größten aber scheint stets das Herz zu besitzen[5]).

Der Wassergehalt der Muskeln beträgt beim Menschen 72—74, im Mittel 73,50 Proz.[6]).

Ferner hat sich aus zahlreichen Fleischanalysen feststellen lassen, daß die Muskel der verschiedenen Tierklassen keinen gleichen Wassergehalt besitzen, indem das Fleisch der Vögel etwas weniger, dasjenige der Kaltblüter dagegen erheblich mehr Wasser enthält, als das der Säugetiere. Den größten Wasserreichtum zeigt indessen die Muskulatur der Wirbellosen.

---

1) Die Aschenbestandteile bei den Fischen und niederen Tieren scheinen hiervon abzuweichen. Nach Fremy und Valenciennes findet sich ein Reichtum an Kaliumphosphat nur bei Tieren mit entwickeltem Knochenbau. Bei den Fischen und Wirbellosen herrschen die Erdphosphate vor. (Annal. de chim. et de phys., Bd. 50, 1857, S. 129.)

2) Vergl. G. Bunge, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 60, wo ausführliche Analysen der anorganischen Bestandteile des Muskels mitgeteilt werden.

3) Hugo Schulz, Ueber den Schwefelgehalt menschlicher und tierischer Gewebe, Pflüger's Archiv, Bd. 54, 1893, S. 565 und Bd. 56, 1894, S. 203.

4) Vergl. W. Jakubowitsch, Chemische Zusammensetzung der embryonalen Muskeln, Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 14, 1893, S. 355.

5) Bischoff, Zeitschr. f. ration. Mediz., Bd. 20, 1863, S. 75. Danilewsky, Ueber den Ursprung der Muskelkraft, Charkow 1876 und Zeitschrift f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 151.

6) Schlossberger, Chemie der Gewebe, Leipzig 1856, S. 169.

Im Mittel findet sich in den Muskeln:

	bei Säugern[1]	bei Vögeln[2]	bei Kaltblütern[3]
an Wasser	75,5	73,0	78,8
an festen Stoffen	24,5	27,0	21,2

Im mageren entbluteten Muskelfleisch von Säugern werden in der Regel 3,4 Proz. Stickstoff angenommen. Doch sind diese Daten bei genauen Stoffwechselversuchen jedesmal durch die Analyse zu kontrollieren, da sie ganz erheblich schwanken können. Das Muskelfleisch von Hühnern enthält nach den Untersuchungen von A. Kossel[4]) bedeutend mehr, nämlich 4,4 Proz. Stickstoff. Dieser Stickstoff des Muskels ist nicht lediglich in Proteïnsubstanzen, sondern zum geringen Teil auch in den Fleischbasen enthalten, welche indessen quantitativ so zurücktreten, daß sie bei Berechnungen des Eiweißgehaltes vom Muskel bei Stoffwechseluntersuchungen kaum in Betracht kommen.

Zum Schluß seien hier die wichtigsten Muskelbestandteile, soweit deren Mengen bestimmt worden sind, noch einmal zusammengestellt:

	Mittlere prozent. Zusammensetzung		
	des frischen Säugetiermuskels	des frischen menschlichen Muskels	Autoren
Wasser	75,5	73,5	Schlossberger, Danilewsky
Feste Stoffe	24,5	26,5	
Organische Stoffe	23,5	25,5	
Anorganische Stoffe	1,0	1	Liebig
Myosin	7,74	3,68	Danilewsky
Muskulin	0,5		Demant
Serumalbumin	1,6		Demant
In neutralen Flüssigkeiten unlösliche Eiweifsstoffe, Proteïde und Albuminoïde	15,25	16,18	Schlossberger
Kollagen (des intermuskulären Bindegewebes)	3,16	1,99	Schlossberger
Fett	3,71	3,27	Schlossberger
Glykogen	0,7—1,0		Böhm
Milchsäure	0,1—1,0		Böhm, Demant
Inosit	0,003		Jakobsen
Kreatin	0,21—0,28	0,282—0,316	C. Voit, F. Hoffmann
Xanthin	0,01—0,1 (bei Vögeln) bestimmt		Kossel
Hypoxanthin	0,04—0,12		Kossel
Guanin	0,005		Kossel
Phosphorsäue	0,4674		Bunge
Chlor	0,0672		Bunge
Kali	0,4654		Bunge
Natron	0,0770		Bunge
Kalk	0,0086		Bunge
Magnesia	0,0412		Bunge
Eisenoxyd	0,0057		Bunge

1) Vergl. hierüber: K. B. Hofmann, Lehrb. d. Zoochemie, Wien 1877, sowie Danilewsky, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 7, 1883, S. 149.

2) Schlossberger, Chemie der Gewebe, Leipzig 1856, S. 169, sowie A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 13.

3) Danilewsky, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 149.

4) A. Kossel, a. a. O.

Die glatten Muskeln zeigen in ihrem chemischen Verhalten von den quersgestreiften kaum Abweichungen.

Dagegen finden sich bei den ursprünglich als Muskeln angelegten elektrischen Organen der Fische, ihrer veränderten Funktion entsprechend, gegenüber der kontraktilen Muskulatur erhebliche Differenzen.

Th. Weyl [1]) bestimmte den Wassergehalt des elektrischen Organs verschiedener Torpedoarten zu 88,8 Proz., sowie seinen mittleren Aschengehalt zu 1,6 Proz.

Auffallend ist der Reichtum der Asche des Organs an Natrium im Gegensatze zum Kalium. Vielleicht erklärt sich derselbe aus dem Ueberwiegen der Natriumsalze im Meerwasser. Es wird vielfach behauptet, daß überhaupt die Meeresbewohner kochsalzreicher seien, als die Landtiere, ja nach Bunge [2]) richtet sich ganz allgemein der Kochsalzgehalt der Organismen nach dem Kochsalzgehalt ihrer Umgebung. Wie weit diese Ansicht berechtigt ist, bleibt dahingestellt. Die zweifellos vorhandenen Ausnahmen von dieser Regel sucht Bunge mit Hilfe der Descendenztheorie zu erklären.

Besonders untersucht ist ferner die eigentümliche, milchfarbene, in hohem Maße quellungsfähige, gelatinöse Substanz, welche sich zwischen den elektrischen Platten befindet und die — abgesehen vom Wasser — in dem Organe alle anderen Stoffe an Menge bei weitem übertrifft und diesem sein charakteristisches Aussehen verleiht [3]).

Dieser Körper läßt sich dem elektrischen Organ durch höchst verdünnte Natronlauge entziehen, wenn das Gewebe zuvor mit Alkohol und Aether extrahiert wurde. Aus der schwach alkalischen Flüssigkeit wird dann die Substanz durch verdünnte Essigsäure gefällt.

Sie zeigt äußerlich das Verhalten der Mucine und wird daher auch von Weyl als Torpedomucin bezeichnet.

Doch läßt sich durch Kochen mit Mineralsäuren keine Substanz daraus abspalten, welche alkalische Kupferlösung reduziert. Jedenfalls handelt es sich um ein Proteïd, wofür auch der geringe Stickstoffgehalt der Verbindung (13 Proz.) spricht.

Ferner isolierte Weyl aus dem frischen Organ durch 10 Proz. Kochsalz eine Globulinsubstanz, welche ihrem Koagulationspunkte nach (55—60° C) Myosin ist.

Von Extraktivstoffen sind endlich, wie auch im Muskel, nachgewiesen: Kreatin, Harnstoff, Xanthin und Inosit. Außerdem Fett, Lecithine und Cholestearin.

Im Leben reagiert das nicht gereizte elektrische Organ neutral oder alkalisch, um bei der Thätigkeit und beim Absterben eine saure Reaktion anzunehmen [4]). Es stimmt also auch hierin mit dem Muskel überein.

---

1) Th. Weyl, Physiolog. und chem. Studien an Torpedo, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 541; hier findet sich auch die übrige Litt.

2) G. Bunge, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 172, 1874, S. 16 sowie Lehrb. d. physiol. Chem., 1889, S. 120 u. 121.

3) Th. Weyl, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 525.

4) Du Bois-Reymond, Arch. f. Anat. und Physiol., 1859, S. 846. Vergl. auch Boll, ebendas., 1873, S. 99. Diese Thatsache ist neuerdings mehrfach bestätigt worden, besonders durch F. Röhmann, Du Bois' Arch., 1893, S. 423. Hier finden sich die übrigen Litteraturangaben.

Zweiter Abschnitt.

Das Stützgewebe[1]).

Das Stützgewebe ist ausgezeichnet durch das starke Zurücktreten seiner Formelemente, während dagegen die Hauptmasse dieses Gewebes durch Intercellularsubstanz repräsentiert wird. Diese ist auch die Trägerin der Funktionen dieses Gewebes, in welchem die Formelemente nur insoweit eine Rolle spielen, als sie für die Bildung und Ernährung der Intercellularsubstanz Sorge tragen.

Im Gegensatz zu den im allgemeinen indifferent bleibenden Zellen, geht die Intercellularsubstanz mannigfache Modifikationen ein, wodurch eine Einteilung des Stützgewebes in verschiedene Arten bedingt wird.

Aus einer ursprünglich gemeinsamen Anlage des Mesoderms hervorgegangen, kommt dem Stützgewebe durch seine allgemeine Verbreitung im Organismus eine wichtige Rolle zu. Es bildet überall im Körper die Unterlagen für die Epithelformationen, begleitet die Bahnen der ernährenden Flüssigkeit, verbindet die Formelemente des Muskel- und Nervengewebes zu räumlich abgegrenzten Organen, füllt die Lücken zwischen den einzelnen Organen aus und läßt endlich seine stützende Funktion in dem von ihm geleisteten Aufbau des Skeletts zum vollkommenen Ausdruck gelangen[2]).

Diese verschiedenen Leistungen des Stützgewebes finden in der histologischen, besonders aber auch in der chemischen Siruktur der Intercellularsubstanz einen so prägnanten Ausdruck, daß schon rein äußerlich eine Einteilung des Stützgewebes in Bindegewebe, Knorpel- und Knochengewebe berechtigt erscheint.

Das Bindegewebe. Seine Intercellularsubstanz besteht im allgemeinen aus feinen oder stärkeren Fasern, die in verschiedenen Lagerungsbeziehungen zu einander vorkommen. Zwischen diesen Gebilden finden sich meist feine Spalträume, welche die Anfänge der Bahnen des Lymphstromes darstellen.

Das Material, aus welchem diese Fasern oder Fibrillen, wie sie genannt werden, bestehen, ist im wesentlichen das Kollagen, dessen

---

1) Die Erkenntnis, daß die verschiedenen Stützgewebe in einem verwandtschaftlichen Zusammenhange stehen, ist Virchow zu verdanken. Er hat diese Gewebe zuerst als „Bindesubstanzen“ zusammengefaßt.

2) Vergl. C. Gegenbaur, Lehrbuch der Anatomie des Menschen, Leipzig 1883, S. 30.

chemische Stellung und Reingewinnung bereits früher (vergl. Teil I, S. 46) eingehend besprochen wurde.

Die kollagenen Fibrillen quellen etwas in Wasser, stärker in Essigsäure und in verdünnten Alkalien, ohne sich indessen in der Kälte in diesen Flüssigkeiten zu lösen. Die Quellung in Essigsäure wird durch die Gegenwart von Kochsalz beeinträchtigt und selbst verhindert. Auch kann bereits in Essigsäure gequollenes Kollagen durch Eintragen von Kochsalz in die Flüssigkeit wieder zum Schrumpfen gebracht werden. Kocht man das Kollagen mit Wasser, so geht es in Lösung unter Bildung von Leim, welcher beim Erkalten gelatinierend erstarrt. Wichtig ist auch die Unverdaulichkeit der kollagenen Fibrillen im Pankreassaft (vergl. Teil I, S. 204).

Digeriert man reines Bindegewebe in der Kälte während 48 Stunden mit halbgesättigtem Kalkwasser und übersättigt dieses dann mit Essigsäure, so erhält man sogleich oder nach einigem Stehen einen in der überschüssigen Säure unlöslichen Niederschlag, welcher aus Mucin besteht[1]). Dieses Mucin findet sich im Bindegewebe reichlich, besonders dort, wo die kollagenen Fibrillen in paralleler Anordnung zu weißen, atlasglänzenden Bündeln sich vereinigen, um als Sehnen die Verbindung der Muskeln mit dem Skelette herzustellen.

W. Loebisch [2]) hat aus der in dünne Querscheiben zerschnittenen Achillessehne vom Rinde ein eiweißfreies Mucin dargestellt, für welches er — durch die Ermittelung derjenigen Kalimenge, mit der das Mucin eine neutrale Verbindung liefert — das Molekulargewicht 3936 berechnete. Es würde hiernach dem Sehnenmucin die Formel $C_{160}H_{256}N_{32}S.O_{80}$ zukommen.

Seine Eigenschaften sind im allgemeinen dieselben, wie diejenigen der übrigen Mucine (vergl. Teil I, S. 36). Allenfalls mag noch hinzugefügt werden, daß das Sehnenmucin nicht nur in Essigsäure, sondern auch in Salzsäure von 5 Proz. kaum löslich ist. Erst in stärkerer Salzsäure löst es sich allmählich. Von verdünnten Alkalien wird es weniger leicht denaturiert, als die übrigen Mucine. Man erkennt dieses aus dem Gelöstbleiben des mit Lauge behandelten Mucins beim nachfolgenden Neutralisieren ebenso, wie aus seiner Fällung beim Uebersäuern der alkalischen Lösung mittels Essigsäure. Aehnlich resistent erweist sich das Sehnenmucin gegen starke Säuren. Auch verliert es weder durch Trocknen, noch durch Einwirkung von Alkohol, noch endlich durch Kochen mit Wasser seine Löslichkeit in verdünntem Kalkhydrat.

Außer Mucin kann man auch eine gewisse Menge Eiweiß[3]) aus jedem Bindegewebe extrahieren, wenn man dasselbe, fein zerschnitten, mit destilliertem Wasser oder Kochsalzlösung durchknetet, oder einfacher mit verdünnter Natronlauge behandelt. Diese Eiweißstoffe — Serumalbumin und Serumglobulin — scheinen zum Teil in wäßriger Lösung die kollagenen Fibrillen zu durchtränken, zum anderen Teil sind sie in den Formelementen des Bindegewebes enthalten, deren Protoplasma sie bilden.

An gewissen Lokalitäten des Körpers wird das Bindegewebe

---

1) Rollet, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 39, 1860, S. 308.

2) W. Loebisch, Ueber Mucin aus der Sehne des Rindes, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 40.

3) W. Loebisch, a. a. O. S. 43.

durch das Auftreten von Fäden aus Elastin (vergl. Teil I, S. 45) neben den kollagenen Fibrillen modifiziert.

Diese stark lichtbrechenden, bald feinen, bald gröberen elastischen Fasern bilden meist weite oder dichtere netzartige Verbindungen. Treten weiterhin die kollagenen Fibrillen gegen die elastischen Netze zurück, so entsteht das sogenannte „elastische Gewebe".

Dieses tritt in bindegewebigen Membranen auf, in den Fascien sowie in der Grundlage der Schleimhäute. Ebenso wie die kollagenen Fibrillen können dann weiterhin auch die elastischen Fasern zu Bündeln zusammentreten. Es entstehen so die durch ihre weiß-gelbliche Färbung ausgezeichneten elastischen Bänder. Beim Menschen gehören hierzu die Ligamenta intercruralia oder flava, bei den Rindern auch das Lig. nuchae, welches dagegen beim Menschen im wesentlichen aus Kollagen besteht. Endlich können auch durch Ausbreitung nach der Fläche elastische Membranen, wie in den Wandungen der Arterien, zur Ausbildung gelangen.

Da das Elastin weder durch Essigsäure, noch durch Kalilauge im geringsten verändert wird, so treten die elastischen Fasern bei der Einwirkung dieser Agentien, durch welche die kollagenen Fibrillen quellen, glasig und hell werden, mikroskopisch sehr deutlich hervor.

In der Schleimhaut des Verdauungstraktus, aber auch an einigen anderen Orten, wie in der Thymus und der Milz, beobachtet man eine besondere Art von Bindegewebe, welches meist als „retikulierte" Form desselben bezeichnet wird, weil es histologisch dadurch charakterisiert ist, daß sich die Fibrillenbündel in feinere netzförmige Bildungen aufgelöst haben.

Dieses feine Netzwerk läßt hier und dort an den Knotenpunkten die Bindegewebszellen erkennen, meist in reduzierter Form mit hervortretendem Kern, während das Protoplasma derselben mehr oder weniger geschwunden ist. Die Lückenräume dieses Bindegewebes sind zum Teil erfüllt mit Zellen indifferenter Natur, welche durch amöboide Bewegung der Lokomotion fähig sind. Da diese Zellen hier zu entstehen scheinen, indem sie durch Teilung sich vermehren, wird die in Rede stehende Gewebsform auch als „cytogenes Bindegewebe" aufgeführt. Im übrigen werden die Maschenräume auch von Lymphe durchströmt, und da überhaupt die gesamte Bildung zum Lymphgefäßsystem in nächster Beziehung steht, indem sie sich ganz wesentlich am Aufbau der Lymphdrüsen beteiligt, scheint endlich auch die Benennung „adenoïdes Bindegewebe" für dieselbe gerechtfertigt.

M. Siegfried [1]) hat in neuerer Zeit gezeigt, daß dieses retikulierte, cytogene oder adenoïde Bindegewebe auch in Bezug auf seine chemische Zusammensetzung von dem gewöhnlichen Bindegewebe abweicht.

Wird nämlich Darmschleimhaut nach der Abtrennung von der Submucosa successive mit Wasser, verdünnter Salzsäure und Natronlauge gehörig ausgelaugt und dann zur Beseitigung der Lymphzellen der Pankreasverdauung unterworfen, so hinterbleibt nach der erneuten Behandlung mit Wasser, Alkohol und Aether das retikulierte Gewebe in Strähnen von hellgrauer Farbe, welche in Wasser zu zarten, porösen Häuten von der Struktur der ursprünglichen Mucosa aufquellen. Die

---

1) M. Siegfried, Ueber die chemischen Eigenschaften des retikulierten Gewebes, Habilitationsschrift, Leipzig 1892.

mikroskopische Untersuchung zeigt, daß dieselben frei sind von elastischen Fasern und zelligen Gebilden. Kocht man dieses reine retikulierte Bindegewebe eine halbe Stunde lang mit Wasser, so wird nur ein Teil desselben unter Leimbildung gelöst, während ein anderer Teil als feines lockeres Pulver zurückbleibt. Letzteres wird von SIEGFRIED als Retikulin bezeichnet.

Dasselbe ist eine in verdünnten Säuren und Alkalien fast unlösliche und unverdauliche Proteïnsubstanz, welche Schwefel und etwas Phosphor enthält, im übrigen aber die Zusammensetzung der einfachen Eiweißstoffe besitzt. Wie das Kollagen giebt auch das Retikulin die MILLON'sche Probe nicht.

Beim Erhitzen mit verdünnten Alkalien wird die phosphorhaltige Gruppe abgespalten, und es hinterbleibt ein phosphorfreier, aber immer noch schwer löslicher Eiweißkörper. Zersetzt man denselben mittels heißer Salzsäure, so entsteht kein Tyrosin, dagegen neben Schwefelwasserstoff und Ammoniak Amidovaleriansäure, Lysin und Lysatinin.

Ob das retikulierte Bindegewebe aus einem Gemenge von Kollagen und Retikulin besteht, oder aber aus einer chemischen Verbindung, welche bei der Einwirkung siedenden Wassers in Leim und Retikulin zerfällt, ist vorläufig nicht zu entscheiden.

„Gallertiges oder schleimiges Bindegewebe" ist in mehr oder weniger modifizierter Form bei den niederen Tieren sehr verbreitet, während dasselbe, unter starker Reduktion seiner zelligen Elemente, bei den höheren Tieren, wenigstens in ihrem ausgebildeten Zustande, nur als Glaskörper im Auge angetroffen wird [1]). Dagegen bildet in einem frühen Entwickelungsstadium diese gallertige Modifikation des Bindegewebes auch bei den höheren Tieren die Vorstufe aller übrigen Bindegewebsformen und wird daher auch als „embryonales Bindegewebe" bezeichnet. Am längsten bekannt ist dasselbe als Grundgewebe der Nabelschnur, hier WHARTON'sche Sulze genannt [2]).

Die Intercellularsubstanz dieser Bindegewebsmodifikation ist durchscheinend oder leicht getrübt, homogen, weich, zuweilen gallertig oder halbflüssig. Sie umschließt Bindegewebszellen von meist verästelter Gestalt, deren Ausläufer miteinander verbunden sind und so ein Maschennetz bilden, welches aus feinsten kollagenen [3]) Fäden oder Häuten besteht.

In chemischer Beziehung ist die Intercellularsubstanz des gallertigen Bindegewebes namentlich ausgezeichnet durch ihren hohen Wassergehalt [4]) sowie durch das starke Zurücktreten des Kollagens,

---

1) Ueber den Glaskörper des Auges vergleiche die umfassende Untersuchung von C. TH. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 244—254. Hier findet sich auch eine Kritik aller früheren Arbeiten über diesen Gegenstand.

2) OBOLENSKI, Ueber das Mucin des Nabelstranges, Pflüger's Archiv, Bd. 4, 1871, S. 349. JERNSTRÖM, Ueber das Mucin des Nabelstranges, Maly's Jahresberichte für Tierchemie, Bd. 10, 1880, S. 34. R. YOUNG, Journ. of Physiology, Bd. 16, 1894, S. 325.

3) Vergl. TH. MÖRNER, a. a. O. S. 253.

4) Nach GORUP-BESANEZ enthält das gewöhnliche Bindegewebe 79,6, der Glaskörper des Auges dagegen 98,7 Proz. Wasser (Lehrb. d. physiol. Chemie, 1874, S. 69).

welches bisweilen gänzlich vermißt wird [1]), während neben Eiweißstoffen [2]) Mucine oder mukoïde Substanzen die organischen Bestandteile des Gewebes bilden.

Das gewöhnliche Bindegewebe kann endlich auch durch eine Veränderung seiner zelligen Elemente modifiziert werden.

Es geschieht dies zunächst dort, wo das Gewebe die kleinen Arterien begleitet, durch das Auftreten von kleinen oder größeren Fettkörnchen im Protoplasma der Bindegewebszellen. Hierdurch wird anfänglich die Form der Zelle nicht alteriert. Später aber wird das Protoplasma bei der zunehmenden Vergrößerung des Fetttropfen zu einer denselben überkleidenden Schicht umgestaltet, in welche auch der abgeplattete Kern gedrängt erscheint.

Die Fettzellen können auf diese Weise eine erhebliche Ausdehnung erfahren und gegenüber der kollagenen Intercellularsubstanz prävalieren, weshalb diese Art des Bindegewebes meist als „Fettgewebe" bezeichnet wird.

Die Fetttropfen bestehen ausnahmslos aus Palmitin, Stearin und Oleïn. Daneben fehlen Lecithine und Cholesterin, geringe Mengen freier Fettsäuren sowie ein gelbes Lipochrom wohl niemals, während die Glyceride der Kapron- und Valeriansäure nur bei einzelnen Tieren, und dann stets nur in sehr geringen Mengen, sich den genannten Fetten beimischen [3]). Auch die Zusammensetzung der Lipome weicht qualitativ von derjenigen des normalen Fettgewebes nicht ab [4]).

Die Quantitätsverhältnisse der drei hauptsächlich vorkommenden Fettarten wechseln nun bei den verschiedenen Tieren erheblich, bei demselben Individuum jedoch innerhalb nicht zu weiter Grenzen, je nach der Lokalisation, woraus es sich erklärt, daß der Schmelzpunkt der Fette je nach ihrer Herstammung differiert. Er wird naturgemäß um so niedriger liegen, je reicher das betreffende Fettgemisch an Oleïn ist. Während z. B. der mittlere Schmelzpunkt des menschlichen Fettes bei 25° C liegt, wird der Hammeltalg erst bei etwa 50° C, der Pferdetalg sogar erst bei 65° C flüssig.

Untersucht man die Fettzellen mikroskopisch, so lassen sich darin sehr häufig nadelförmige Krystalle erkennen. Dieselben bestehen aus Palmitin und Stearin, welche sich nach dem Tode infolge der eingetretenen Abkühlung teilweise ausscheiden, während das übrige Fett noch im flüssigen Zustande verharrt.

Da die abgelagerten Fette fast wasserfrei sind, ist auch das Fettgewebe prozentisch um so ärmer an Wasser, je reicher es an Fett ist [5]). Auf dieses antagonistische Verhalten zwischen Wasser

---

1) Schlossberger, Chemie der Gewebe, Heidelberg 1856, Bd. 1, S. 119.

2) Vergl. A. Cahn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 224 u. 225, sowie Mörner, a. a. O. S. 246.

3) Chevreul, Chemische Untersuchungen über die tierischen Fette, Paris 1823.

4) Vergl. besonders O. Schulz u. Schwalbach, Ueber die chemische Zusammensetzung des Lipoms, Pflüger's Archiv, Bd. 55, 1893, S. 231, sowie W. Ruppel, Chemische Untersuchung eines Lipoms, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 13, 1895, S. 101.

5) Ueber den Wassergehalt der fetten und mageren Tiere vergl. L. Pfeiffer, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 370, wo sich die ältere Litteratur besprochen findet.

und Fett wurde bereits mehrfach hingewiesen (vergl. Teil I, S. 319 und oben S. 38).

Ferner können Farbstoffe im Inneren der Bindegewebszellen in der Form feiner Pigmentkörnchen auftreten, so daß größere Strecken von Bindegewebe in bestimmter Färbung bräunlich oder schwärzlich sich darstellen, wie dies namentlich in der Pia mater des Gehirns und in der Suprachoroïdea des Augapfels der Fall ist. Nur das letztere Pigment, das sogenannte „Fuscin", ist untersucht worden[1]. Seine Eigenschaften sollen bei der Besprechung der Gewebe des Auges mitgeteilt werden.

Endlich sei hier erwähnt, daß die chemische Untersuchung der Chorda dorsalis von Petromyzon[2] sowie vom Stör[3] keinerlei Anhaltspunkte ergeben haben für die ältere Anschauung, daß auch dieses Gebilde der Bindegewebsgruppe oder überhaupt dem Stützgewebe angehört. Histologisch besteht dasselbe aus Zellen mit dünnen Wandungen, welche letztere einzig und allein die Intercellularsubstanz vorstellen. Kossel fand die Chorda überaus reich an Wasser. Sie enthielt davon 96 Proz., während der umgebende Knorpel der Wirbelsäule nur 81,5 Proz. Wasser ergab. In dem trocknen Rückstande wurden 13 Proz. Glykogen und hauptsächlich ein fibrinähnlicher Eiweißkörper nachgewiesen, dagegen weder Kollagen, noch Elastin, Mucin oder eine mucinähnliche Substanz. Die typischen gewebsbildenden Stoffe des Bindegewebes fehlen darin gänzlich. Demnach verleiht ihr hoher Wasser- und Glykogengehalt der Chorda den Charakter eines embryonalen Gewebes.

Das Knorpelgewebe erscheint histologisch weniger kompliziert als das Bindegewebe. Die im allgemeinen rundlichen oder ovalen Zellen werden von einer mehr oder weniger homogenen Intercellularsubstanz umgeben, welche meist nur in der nächsten Umgebung der Zellen ihre Gleichmäßigkeit verliert, indem sie jedes Formelement mit einer sich etwas abhebenden Schicht kapselartig umgiebt. Ob diese Kapsel von der übrigen Intercellularsubstanz in ihrer chemischen Struktur differiert, ist unbekannt.

Die Stützfunktion des Knorpelgewebes ist durch die größere Resistenz der Intercellularsubstanz gegenüber dem Bindegewebe erheblich gesteigert. Es findet daher bei der Skelettbildung reichliche Verwendung. Das Knorpelgewebe bildet nämlich den Vorläufer des knöchernen Skeletts, erhält sich in diesem an vielen Teilen, namentlich an den Gelenkflächen und an den Rippen und tritt auch im Integument als Ohrknorpel auf. Das Knorpelgewebe geht, abgesehen von den freien Gelenkflächen, an seinen Grenzen meist in Bindegewebe über, indem die Zellen eine gestreckte Form annehmen und die Intercellularsubstanz allmählich durch Faserzüge dargestellt wird. Je nach der Beschaffenheit der Intercellularsubstanz unterscheidet man das Knorpelgewebe als Hyalinknorpel, Faserknorpel und Netzknorpel.

Die verbreitetste Form ist der Hyalinknorpel mit homogener,

---

1) N. Sieber, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 20, 1885, S. 362.

2) Stenberg, Du Bois' Arch., 1881, S. 105.

3) A. Kossel, Ueber die Chorda dorsalis, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 331.

weißlicher oder leicht bläulich-weißer Intercellularsubstanz, welche in dünnen Schichten durchscheinend ist.

Durch Einlagerung von Kalksalzen kann dieser Knorpel etwas modifiziert werden, was man sowohl als Vorbereitung für die Ossifikation, als auch als Alterserscheinung wahrnimmt. Man findet daher im Hyalinknorpel, je nach dem Grade seiner Verkalkung, einen sehr schwankenden Aschengehalt. Zieht man aber aus dem Korpel mittels verdünnter Säuren die Kalksalze aus, so zeigt die Intercellularsubstanz das gewöhnliche homogene Ansehen.

Merkwürdig ist die Thatsache, daß bei gewissen Seefischen nicht Kalksalze, sondern Kochsalz im Knorpel zur Ablagerung gelangen kann. PETERSEN [1]) fand im frischen Knorpel eines Haifisches (Scymnus borealis) 74,2 Proz. Wasser, 8 Proz. organische Substanz und 17,7 Proz. Asche, von dieser nicht weniger als 94,2 Proz. Kochsalz. Diese Menge würde genügen, um im Knorpel eine konzentrierte Kochsalzlösung zu bilden, was in einem lebenden Gewebe nicht denkbar ist. Es bleibt daher nur die Annahme, daß sich das Salz in einer organischen unlöslichen Verbindung befindet und so der Säftemasse entzogen wird. Dies ist um so wahrscheinlicher, als das frische Fleisch des Tieres nur 1,1 Proz. unverbrennliche Bestandteile enthielt.

Der Faserknorpel bildet den Uebergang zum Bindegewebe. Die Intercellularsubstanz erscheint von feinstreifigen Zügen durchsetzt oder läßt größere fibrilläre Bildungen, welche aus Kollagen bestehen, sichtbar werden.

Im stark elastischen, gelblich gefärbten Netzknorpel treten in der Zwischensubstanz elastische Fasern in netzförmiger Anordnung auf.

Der Wassergehalt des Rippen- (Hyalin- und Faser-) sowie des Kniegelenk- (Hyalin-)Knorpels ist von HOPPE-SEYLER [2]) zu 67, bezw. zu 73 Proz. bestimmt worden. Ferner fand er darin 2,2 bezw. 1,5 Proz. Asche, darunter über 70 Proz. Alkalisulfat, wobei indessen zu bemerken ist, daß ein großer Teil dieser Schwefelsäure als Chondroïtinschwefelsäure im Gewebe organisch gebunden ist.

Die Knorpelzellen sind der Einwirkung von Säuren und Alkalien gegenüber sehr widerstandsfähig und bisher nicht näher analysiert worden. Daß sie häufig Glykogen enthalten, scheint durch ihr Verhalten gegen Jodlösung hervorzugehen. Durch längeres Hungern eines Tieres kann das Glykogen zum Verschwinden gebracht werden [3]).

Ferner findet sich in den Knorpelzellen eine gewisse Menge Fett [4]).

---

1) P. PETERSEN und F. SOXHLET, Ueber die Zusammensetzung des Knorpels vom Haifisch, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 7, 1873, S. 179.

2) F. HOPPE-SEYLER, De cartilaginis structura, Inaug.-Diss. Berlin 1850. M. PICKARDT fand in den Kehlkopfknorpeln vom Rind 40—57 Proz. Wasser (M. PICKARDT, Ueber die chemischen Bestandteile des Hyalinknorpels, Inaug.-Diss. Berlin 1891).

3) Vergl. D. BARFURTH, Vergleichend-histochemische Untersuchungen über das Glykogen, Arch. f. mikr. Anat., Bd. 25, 1885, S. 300—303. Hier finden sich auch die älteren Untersuchungen besprochen.

4) Nach VON BIBRA enthält der trockene Knorpel 3—5 Proz. Fett (VON BIBRA, Chemische Untersuchungen über Knochen und Zähne, 1844, S. 412).

Die Intercellularsubstanz des Knorpelgewebes löst sich bei längerem Kochen mit Wasser größtenteils auf, es bildet sich ein Leim, welcher ganz wie der aus Bindegewebe zu erhaltende beim Stehen in der Kälte zu einer Gallerte erstarrt. Daß dieser, früher Chondrin [1]) genannte Knorpelleim nichts anderes ist als ein Gemisch von gewöhnlichem Glutin und in Wasser löslichen Alkalisalzen der Chondroïtinschwefelsäure (vergl. Teil I, S. 38), welche als hyaline Substanz zur Klasse der Glykoproteïde gehört, wurde bereits früher ausführlich mitgeteilt (vergl. Teil I, S. 48).

Hieraus ist also zu schließen, daß die Intercellularsubstanz des Knorpelgewebes, neben Kollagen, Chondroïtinschwefelsäure an Alkali gebunden enthält.

Außerdem aber findet sich diese Chondroïtinschwefelsäure im Knorpel auch in sehr lockerer, salzähnlicher Verbindung mit eiweißartigen und kollagenen Stoffen. Zum Teil bleiben diese Verbindungen bei der durch Kochen mit Wasser erfolgenden Leimbildung zurück, ein größerer Teil aber geht hierbei mit dem Leim und den chondroïtinschwefelsauren Alkalien in die Flüssigkeit über, wahrscheinlich unter Bildung löslicher Doppelsalze, welche neben Leim oder Eiweißstoffen noch Alkali enthalten [2]). Durch Zusatz einer Säure werden diese Doppelsalze unter Abspaltung des Alkalis zersetzt, und man erhält einen Niederschlag, welcher aus Chondroïtinschwefelsäure, aber auch aus Verbindungen der Chondroïtinschwefelsäure mit Eiweiß- und Leimstoffen besteht. Ein Gemenge dieser Verbindungen ist nach Schmiedeberg das von Mörner [3]) aus Knorpel dargestellte „Chondromukoïd".

Das Vorkommen der Chondroïtinschwefelsäure im Knorpel steht vielleicht mit der morphologischen Struktur desselben im Zusammenhang. Denn nicht nur in allen untersuchten Knorpelarten, sondern auch in den pathologisch auftretenden Enchondromen, deren Gewebe histologisch durchaus als Knorpel zu bezeichnen ist, vermochte Mörner Chondroïtinschwefelsäure aufzufinden [4]). Im übrigen hat sich diese Substanz nur noch in den inneren Schichten der großen Arterien [5]) sowie in der amyloïd degenerierten Leber nachweisen lassen [6]).

Der Knorpel enthält wie das Bindegewebe stets auch lösliche Eiweißstoffe, namentlich Globulin, welche man durch Auslaugen mittels verdünnter Kochsalzlösung gewinnen kann.

---

1) Vergl. Johanees Müller, Ueber die Struktur und die chemischen Eigenschaften der tierischen Bestandteile der Knorpel und Knochen, Annalen der Physik und Chemie, Bd. 38, 1836, S. 295.

2) Vergl. O. Schmiedeberg, Ueber die chemische Zusammensetzung des Knorpels, Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 28, 1891, S. 46 und 47 (Separ.). Ein derartiges Doppelsalz wird von Schmiedeberg „Glutinchondrin-Kalium" genannt, worin die Chondroïtinschwefelsäure der Kürze halber als „Chondrin" bezeichnet ist.

3) Vergl. Th. Mörner, Chemische Studien über den Trachealknorpel, Skandin. Arch. f. Physiologie, Bd. 1, 1889, S. 210.

4) Th. Mörner, Einige Beobachtungen über die Verbreitung der Chondroïtinschwefelsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 357.

5) Th. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 20, 1895, S. 361—362.

6) Oddi, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 33, 1894, S. 376.

Der bei der Leimbildung aus Knorpel im Rückstande bleibende Anteil besteht beim Netzknorpel aus Elastin. Ferner findet man unter diesen Umständen Chondroïtinschwefelsäure, welche an Eiweiß gebunden ist, etwas koaguliertes Eiweiß und regelmäßig bei allen Knorpelarten, falls sie von erwachsenen Tieren stammen, einen eigentümlichen Eiweißstoff, den Mörner als ein „Albumoïd" beschrieben hat[1]). Derartige in neutralen Flüssigkeiten ganz unlösliche Proteïnstoffe, welche den Albuminoïden nahe stehen, sind auch sonst im Organismus verbreitet.

Um das Albumoïd des Knorpels rein zu gewinnen, laugt man letzteren längere Zeit mit 0,5-proz. Kalilauge aus, wodurch die Eiweißstoffe und die Verbindungen der Chondroïtinschwefelsäure entfernt werden. Führt man hierauf das Kollagen des Knorpels durch Kochen des Gewebes im Papin'schen Topf bei 120° in Leim über, so bleibt lediglich neben den Knorpelzellen das Albumoïd im Rückstande.

Dasselbe giebt sämtliche Farbenreaktionen der Eiweißstoffe. Durch seine auffallende Resistenz gegen die lösende Wirkung von Säuren und Alkalien besitzt es Aehnlichkeit mit dem Elastin und Keratin. Doch unterscheidet es sich von ersterem durch seinen Schwefelgehalt, von letzterem durch seine Löslichkeit im Magensaft.

Die Intercellularsubstanz des Knochengewebes besteht aus einer homogenen Grundsubstanz, in welche Fibrillen eingelagert sind. Die homogene Grundsubstanz ist gleich den Fibrillen kollagener Natur und mit Kalksalzen, der sogenannten Knochenerde, völlig imprägniert, während die Fibrillen nach den Untersuchungen von Ebner[2]) davon frei bleiben. Dies geht aus ihrer vollkommenen Verbrennbarkeit beim Glühen des Knochens hervor, wobei sie Hohlräume — ihre ehemaligen Lagerungsstätten — zurücklassen.

Mucin oder überhaupt eine zu den Glykoproteïden gehörige Substanz hat sich, im Gegensatz zum Bindegewebe und zum Knorpel, im Knochengewebe nicht nachweisen lassen[3]).

Die durch ihre Ausläufer netzförmig mit einander verbundenen Knochenzellen sind ebenso wie die Wandungen der Havers'schen Kanälchen gegen die Intercellularsubstanz durch eine dünne Kapsel, bezw. durch einen Belag abgegrenzt, welcher aus einer sehr widerfähigen, eiweißartigen Substanz besteht.

Durch verdünnte Salzsäure wird diese erheblich schwerer gelöst als die Kalksalze. Ebenso löst sie sich beim Kochen mit Wasser erst nach dem Kollagen[4]). Durch Kalilauge von 1 Proz. dagegen wird sie verhältnismäßig leicht aufgenommen und unterscheidet sich hierdurch vom Keratin[5]) ebenso wie durch ihre Verdaulichkeit in Magen- und Pankreassaft. Die Zusammensetzung der Substanz ist bisher nicht ermittelt worden.

---

1) Vergl. Anm. 3 vor. Seite.

2) v. Ebner, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 72, III, 1887 sowie Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 29, 1889.

3) Vergl. A. Young, Enthält der Knochen Mucin? Journ. of Physiol., Bd. 13, 1892, S. 803.

4) Kölliker, Handb. d. Gewebelehre, 6. Aufl., 1889, S. 295.

5) H. Smith, Enthalten die Knochen Keratin? Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 1, 1883, S. 469. Hier findet sich eine Kritik der Untersuchung von Brösicke, Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 21, 1885, S. 695.

Durch Einwirkung von verdünnter Salzsäure auf den Knochen gehen seine Kalksalze in Lösung. Alsbald läßt sich die Struktur der organischen, sehr biegsamen Grundsubstanz (früher Osseïn genannt) erkennen, welche ein annäherndes Bild des ursprünglichen Knochens darstellt. Beim Kochen mit Wasser entsteht daraus ein Leim, welcher von demjenigen aus Bindegewebe in keiner Weise abweicht.

Glüht man dagegen den Knochen, so wird die organische Grundsubstanz zerstört, und es hinterbleiben die Kalksalze zwar im Zusammenhang, doch gewinnt man nur ein äußerst brüchiges und zum Zerfall geneigtes Gebilde.

Die Menge der Trockensubstanz des frischen, blut- und markhaltigen Knochens muß schon wegen der ungleichen Beschaffenheit des Untersuchungsmaterials variabel gefunden werden. Außerdem sollen in dieser Beziehung erhebliche Differenzen je nach der Herkunft der untersuchten Knochen und dem Alter der Tiere bestehen [1].

Nach den Analysen von Gorup-Besanez [2] beträgt die Trockensubstanz im Mittel 51,4 Proz., abgerundet also etwa 50 Proz. Ferner kann man annehmen, daß der frische Knochen im Mittel 15 Proz. Fett, 11,5 Proz. Kollagen und 22 Proz. Knochenerde enthält [3]. Mit zunehmendem Alter soll indessen das Skelett ärmer an Wasser werden.

Der Gehalt der trockenen, fettfreien Knochen an Mineralbestandteilen dagegen schwankt bei den verschiedenen Tieren [4] und individuell innerhalb nicht zu weiter Grenzen, wie die Resultate folgender Analysen beweisen. In Prozenten fanden sich an Asche in den trockenen Knochen:

menschlicher Fötus	63	[5]	Mensch	65,44	[7]
Neugeborener	64,8	[5]	Rind	67,98	[7]
97-jährige Frau	64,9	[5]	Meerschweinchen	65,30	[7]
Pferd	63,81	[6]	Schildkröte	63,03	[7]
Hund	66,01	[6]	Steinbutt (im Mittel)	63,93	[8]
Rind	66,35	[6]	Steinbutt (Hautknochen)	66,00	[8]

1) Vergl. E. Wildt, Ueber die Zusammensetzung der Knochen des Kaninchens in den verschiedenen Altersstufen, Inaug.-Diss. Leipzig, 1872.

2) v. Gorup-Besanez, Lehrb. d. physiol. Chemie, 1874, S. 69. Bei Kaninchen fand H. Weiske im Skelett 52,25 Proz. Wasser (Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 13, 1895, S. 444).

3) Vgl. A. W. Volkmann, Verhdl. d. Sächs. Ges. d. Wiss., 1873 u. 1874.

4) Nur H. Weiske (Landwirtschaftl. Versuchsstationen, Bd. 36, 1888, S. 81) fand bei Hühnern so von allen übrigen Befunden abweichende Resultate, daß eine Bestätigung derselben wünschenswert erscheint.

5) Frémy, Ann. d. Chim. et de Physique, III, Bd. 43, 1855, S. 47. Zu sehr ähnlichen Resultaten wie Frémy gelangte v. Recklinghausen, Virchow's Arch., Bd. 14, 1858, S. 466. v. Bibra fand in den trockenen fettfreien Knochen bei einem Kinde von 2 Monaten 65,32 und 64,07 Proz. sowie bei einem Kinde von 5 Jahren 67,8 Proz. Asche. Größere Schwankungen zeigen auffallenderweise in dieser Beziehung die Analysen kindlicher Knochen von H. Brubacher (Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 521 u. ff.).

6) Vergl. v. Bibra, Chemische Untersuchungen über die Knochen und Zähne des Menschen und der Wirbeltiere, 1844.

7) Zalesky, Mediz.-chemische Untersuchungen von Hoppe-Seyler, Tübingen 1866, S. 19.

8) H. Weiske, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 470—471.

Demnach scheint in der Trockensubstanz der Knochen ein ziemlich konstantes Verhältnis zwischen den organischen und unorganischen Bestandteilen zu bestehen.

Berechnet man auf Grund der mitgeteilten Analysen die Menge der Mineralstoffe im trockenen Knochen zu 66 Proz., so würden für die organischen Verbindungen 34 Proz. verbleiben. Von diesen sind nach einer Schätzung von Hoppe-Seyler[1]) 25—26 Proz. Kollagen, so daß für die Bestandteile der Knochenzellen etwa 8 Proz. übrig bleiben.

Die Fette befinden sich in gewissen Formelementen des Knochenmarks. Dieses kommt den Säugern, Vögeln, Reptilien und Amphibien zu. Es besteht aus einem Gerüst von teils fibrillärem, teils sehr zartem, retikuliertem Bindegewebe, dessen Maschenräume mit Zellen verschiedener Art angefüllt sind. Es sind Leukocyten, Riesenzellen, rote Blutkörperchen und namentlich auch gelb gefärbte Fettzellen. Ueberwiegen die letzteren, so entsteht das „gelbe Knochenmark“, während im anderen Falle das Material rot gefärbt erscheint und daher als „rotes Knochenmark“ bezeichnet wird. Das Knochenmark enthält somit sämtliche Bestandteile der roten und weißen Blutkörperchen. Unter anderem ist daraus Milchsäure und Hypoxanthin ganz regelmäßig zu gewinnen[2]). Endlich sind im roten Knochenmark eigentümliche, eisenhaltige Verbindungen nachgewiesen, wahrscheinlich Nukleoalbumine und Eisenalbuminate, welche zur Bildung und Zersetzung des Hämoglobins in Beziehung stehen dürften[3]). Das aus Rindsknochen gewonnene Gemisch der Fettsäuren enthält 63 Proz. Oelsäure, 22 Proz. Palmitinsäure und 10 Proz. Stearinsäure, wobei sich allerdings ein Deficit von 5 Proz. ergeben hat[4]).

Die Knochenerde besteht ganz vorwiegend aus Calciumphosphat, auch Calciumkarbonat ist in größerer Menge vorhanden. Außerdem finden sich in geringen Quantitäten Magnesiumphosphat, ferner Kalium-, Natrium-, Chlor- und Fluorverbindungen[5]). Die Knochenasche, namentlich der Fische, enthält endlich auch Sulfate, doch sind dieselben nicht im Gewebe präformiert, sondern entstammen dem Schwefel gewisser darin enthaltener Eiweißstoffe[6]).

Es ist bemerkenswert, daß das Verhältnis der einzelnen Aschenbestandteile im Knochen der verschiedensten Tiere annähernd konstant gefunden wurde.

Diese Thatsache wird durch die Resultate folgender Analysen

---

1) Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie, 1877, S. 102.

2) E. Salkowski, Arch. f. Heilkunde, Bd. 11, 1870, S. 1. Heymann, Ueber das Vorkommen von Hypoxanthin im normalen Knochenmark, Pflüger's Arch., Bd. 6, 1872, S. 184. G. Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 72.

3) Vergl. H. Nasse, Die eisenreichen Ablagerungen im tierischen Körper, Gedenkschr. d. medizin. Fakultät zu Marburg, 1889.

4) Vergl. P. Mohr, Zur Kenntnis des Knochenmarks, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 390.

5) Die Litteratur hierüber findet sich ausführlich bei Gabriel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 261 u. ff.

6) Vergl. H. Weiske, Ueber die Zusammensetzung der Fischschuppen und Fischknochen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 472 u. 474.

von Zalesky[1]) veranschaulicht, worin die Zahlen den Proz.-Gehalt der Gesamtasche bezeichnen:

	Calciumphosphat	Magnesiumphosphat	Calcium gebunden an CO_2, Cl, Fl	CO_2
Mensch	83,89	1,04	7,65	5,73
Rind	86,09	1,02	7,36	6,20
Meerschweinchen	87,38	1,05	7,03	
Schildkröte	85,98	1,36	6,32	5,27

Selbst in der Asche der Fischknochen herrschen annähernd dieselben Quantitätsverhältnisse. So fand Weiske[2]) in der Asche aus den Knochen eines jungen Steinbutts

53,13 Proz. CaO, 42,72 Proz. P_2O_5 und 0,91 Proz. MgO,

während sich aus den bereits mitgeteilten Analysen von Zalesky für die Knochenasche des Menschen die entsprechenden Zahlen, nämlich

52,83 Proz. CaO, 38,73 Proz. P_2O_5 und 0,48 Proz. MgO

ergeben.

Hiermit stimmen annähernd auch die neuerdings veröffentlichten Analysen von S. Gabriel[3]) überein. Derselbe fand im Oberarmknochen vom Menschen:

51,31 Proz. CaO, 36,65 Proz. P_2O_5 und 0,77 Proz. MgO,

im Schenkelknochen vom Rind:

51,28 Proz. CaO, 37,46 Proz. P_2O_5 und 1,05 Proz. MgO,

sowie in gesammelten Gänseknochen:

51,01 Proz. CaO, 38,19 Proz. P_2O_5 und 1,27 Proz. MgO.

Auch das verschiedene Alter der Tiere ändert an der Zusammensetzung der Knochenasche wenig. E. Wildt[4]) untersuchte nach dieser Richtung die Knochen von 12 Kaninchen, deren Alter zwischen einem Tage und 4 Jahren schwankte. Er fand sehr geringe Differenzen, nämlich

51,91—52,89 Proz. CaO, 39,78—42,20 Proz. P_2O_5, 0,83—1,38 Proz. MgO.

Ernährt man alte, oder aber junge, noch wachsende Tiere andauernd mit kalkarmer Nahrung, welcher reichlich Strontium-, Magnesium- oder Aluminiumsalze beigegeben sind, so findet man hierauf in den Knochen kaum Spuren von Strontium, keine Thonerde und ebenso viel Kalk und Magnesia, wie unter normalen Verhältnissen. Eine physiologische Vertretung des Kalks durch Strontian, Aluminium oder Magnesia scheint also nicht zu erfolgen[5]).

---

1) Zalesky, Med.-chem. Unters. von Hoppe-Seyler, 1866, S. 19.

2) H. Weiske, a. a. O. S. 471.

3) S. Gabriel, Chemische Untersuchungen über die Mineralstoffe der Knochen und Zähne, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 281.

4) E. Wildt, Ueber die chemische Zusammensetzung der Knochen, Inaugur.-Dissert. Leipzig, 1872.

5) Vgl. M. Cremer, Sitzungsber. d. Ges. f. Morpholog. u. Physiol. in München, Bd. 7, 1891, S. 124, sowie namentl. H. Weiske, Versuche über die Wirkung einer Beigabe von Calcium, Strontium- resp. Magnesiumkarbonat zu einem kalkarmen, aber phosphorsäurereichen Futter auf den tierischen Organismus, insbesondere auf die Zusammensetzung des

Nach der Ansicht von GABRIEL [1]) sollen der Kalk- und Magnesiagehalt eines Knochens einerseits, sowie der Phosphorsäure- und Kohlensäuregehalt andererseits in einem Kompensationsverhältnis zu einander stehen. Je höher der Kalk- bezw. Phosphorsäuregehalt, um so geringer wäre der Magnesia- bezw. Kohlensäuregehalt eines Knochens, so daß sich beide Basen und beide Säuren zu einer konstanten Größe ergänzen.

Die Quantität des Natrons wurde von GABRIEL in verschiedenen Menschen- und Tierknochen auf 1,04—1,11 Proz. bestimmt. Das Natron übertrifft hier, im Gegensatz zu allen übrigen Geweben des Tierkörpers, bei weitem das Kali, dessen Menge sich nur auf 0,18 bis 0,32 Proz. berechnet.

Die Chlormenge der Knochen ist minimal und macht nur wenige hundertstel Prozent der Knochenasche aus [2]).

Der Fluorgehalt der Knochen ist früher erheblich überschätzt worden. Seine Menge geht nach den Befunden von GABRIEL in der Regel nicht über 0,05 Proz. der Asche hinaus und erreicht nur in Ausnahmefällen 0,1 Proz.

Endlich fand GABRIEL, daß die Mineralstoffe der Knochen Wasser, und zwar in zweierlei Form enthalten. Während der eine Teil bei Temperaturen von 300—350° C entweicht und die Funktionen des Krystallwassers besitzt, kann der andere durch Hitze allein überhaupt nicht ausgetrieben werden, wohl aber durch Glühen mit Kieselsäure. Dieser letztere Anteil, dessen Menge 1,07—1,37 Proz. der Knochenasche beträgt, ist ein Ausdruck für die Basicität des Knochenphosphats und muß, im Gegensatz zum Krystallwasser, als Konstitutions- oder Säurewasser betrachtet werden. Unter Berücksichtigung dieser Thatsachen ergiebt sich, daß im Knochenphosphat auf 15 Aequivalente Säure 16 Aequivalente Basis kommen und dasselbe wahrscheinlich eine lockere Verbindung eines neutralen mit einem basischen Phosphat darstellt [3]). Nach der Anschauung von GABRIEL kommt demnach der Knochenasche die Formel $(Ca_3.PO_4)_2 + Ca_5H.P_3O_{13} + H_2O$ zu, in welcher 2—3 Proz. Kalk durch Magnesia, Kali, Natron und 4—6 Proz. Phosphorsäure durch Kohlensäure, Chlor, Fluor vertreten sind.

Skeletts, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 13, 1895, S. 421. Hier findet sich die übrige Litteratur.

1) S. GABRIEL, a. a. O. S. 282.

2) Vgl. außer GABRIEL, a. a. O. auch CARNOT, Compt. rend., Bd. 114, 1892, S. 1189.

3) Diese Auffassung von der Struktur der Knochenerde wurde schon früher von AEBY ausgesprochen, jedoch ohne daß er zwingende Beweise für seine Ansicht beizubringen vermochte. Vgl. AEBY, Ueber die Metamorphose der Knochen, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 7, 1873, S. 37. Ferner Bd. 5, S. 308; Bd. 6, S. 169; Bd. 9, S. 469 und Bd. 10, S. 408. Vgl. auch W. KÜHNE, Lehrbuch der physiolog. Chemie, 1868, S. 397.

HOPPE-SEYLER dagegen vertritt die Anschauung, daß der Knochenerde die Struktur des Apatits $3([PO_4]_2Ca)\ CaCO_3$ zukomme. F. HOPPE-SEYLER, Virchow's Arch., Bd. 24, 1862, S. 13 und Physiolog. Chemie, 1877, S. 104. Vgl. auch die neuerdings unter HOPPE-SEYLER's Leitung ausgeführte Untersuchung von M. LEVY, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 250 und besonders Anmerk. S. 258.

Diese Vorstellung von einer bestimmten Struktur der Knochenerde erlangt noch mehr Wahrscheinlichkeit durch die Beobachtung, daß wenigstens das Calciumkarbonat, welches sich durchweg in sehr bedeutenden Mengen (82—90 Proz.) in den Molluskengehäusen abgelagert findet, seinen eigenen Struktur- und Formengesetzen folgt. Es schlägt sich in den Lückenräumen der Konchylienmembranen, ähnlich den ebenfalls aus kohlensaurem Kalk bestehenden Otolithen [1]), als rhomboëdrische Kalkspat- oder rhombische Arragonit-Krystalle nieder [2]).

Es ist vermutet worden, daß die übereinstimmende Zusammensetzung der Knochenerde so verschiedener Herkunft ebenso, wie ihr konstantes Verhältnis zur organischen Substanz, durch gewisse chemische Affinitäten der letzteren zu den Kalksalzen bedingt würde.

Diese Hypothese entbehrt indessen der Begründung, namentlich seit durch die oben mitgeteilten Befunde von Ebner festgestellt ist, daß die kollagenen Fibrillen von Kalksalzen völlig frei sind, und nur das homogene Material der Intercellularsubstanz die Knochenerde beherbergt. Ferner wäre bei der Annahme einer chemischen Verbindung des Kollagens mit den Kalksalzen nicht zu verstehen, weshalb nicht ebenso wie der Knochen auch das Bindegewebe petrificiert.

Die annähernde Beständigkeit in der Zusammensetzung der Trockensubstanz des Knochengewebes liegt vielmehr, wie vielfach im Organismus, in der Zellfunktion begründet, welche die verschiedenen Bestandteile in einem zweckmäßigsten Mengeverhältnis zusammenführt [3]).

Das Zahnbein oder Dentin bildet die Grundlage der Zähne. Es umkleidet die aus einem gefäß-, nerven- und zellenreichen Bindegewebsgerüst bestehende Pulpa.

Darüber legt sich, nur auf die Zahnkrone beschränkt und dieselbe mützenartig deckend, eine Schicht bedeutend härteren Gewebes, der sogen. Schmelz, welcher entwickelungsgeschichtlich epithelialen Ursprungs ist.

Während dieser nur bis zum Hals des Zahnes reicht, umkleidet die Wurzel eine Cement genannte Schicht.

Das Zahnbein ist nach seiner Veraschung der Knochenerde gleich zusammengesetzt, im frischen Zustande dagegen bedeutend ärmer an Wasser (10 Proz.) und an organischer Substanz (26—28 Proz.), welche im wesentlichen Kollagen ist. Auch die feinen Röhrchen, welche das Zahnbein durchziehen, sind gleich den Havers'schen Kanälchen der Knochen mit einer eiweißartigen, schwer löslichen Substanz ausgekleidet, die nicht Kollagen ist.

Das Cement erscheint als Produkt des Alveolar-Periostes und ist echtes Knochengewebe.

Von diesen beiden Geweben unterscheidet sich der Schmelz, seiner Genese entsprechend, ganz erheblich. Das Kollagen, die typische Substanz des Bindegewebes, fehlt ihm vollkommen. Er ent-

---

1) Vgl. Hensen, Hermann's Handb., Bd. 3, I, 1879, S. 71.

2) Die Litteratur hierüber findet sich bei W. Krukenberg, Vergleichend-physiologische Vorträge, 1886, S. 247—249.

3) Vgl. hierüber die von Bunge ausgeführten Analysen der Milchasche, verglichen mit den Aschenbestandteilen des Säuglings (Teil I, S. 313).

hält kaum Wasser, nur 3,6 Proz. organische Substanz und besteht ganz vorwiegend aus Knochenerde.

Nach den neueren Untersuchungen von GABRIEL (a. a. O.) ist ein wesentlicher Unterschied in der Zusammensetzung der Zahn- und Knochenasche nicht nachweisbar. Die beobachteten Differenzen sind nicht größer als diejenigen, welche auch zwischen Knochenaschen verschiedener Provenienz existieren. Höchstens kann man behaupten, daß im Schmelz eine auffallend geringe, im Zahnbein dagegen eine auffallend große Menge Kalk durch Magnesia ersetzt ist. Außerdem enthält der Schmelz relativ viel Chlor. Die ältere Behauptung, daß der Schmelz fluorreicher als die Knochen sei, hat sich nicht bestätigt.

Das Elfenbein ist nach den Analysen von CARNOT[1]) ausgezeichnet durch seinen Reichtum an Magnesiumphosphat, von dem es nicht weniger als 15,72 Proz. enthält. Dementsprechend finden sich im Elfenbein neben 82,08 Proz. Calciumphosphat nur 2,04 Proz. an Kohlensäure und Chlor gebundenes Calcium. Der Gehalt an Fluorcalcium dürfte der gleiche sein wie in den Knochen[2]).

Die Schuppen der Fische, entwickelungsgeschichtlich ebenfalls bindegewebige Gebilde, stimmen bei den verschiedenen Arten hinsichtlich ihres Gehaltes an organischer Substanz keineswegs in der Weise überein, wie dies von den Knochen bekannt ist. Man findet ganz erhebliche Schwankungen. Doch hat sich im allgemeinen ergeben, daß die Menge der organischen Substanz diejenige der anorganischen Stoffe ganz bedeutend übertrifft. Die Verhältnisse liegen also hier umgekehrt wie bei den Knochen. WEISKE[3]) fand in den trockenen Karpfen- und Hechtschuppen 70, bezw. 58 Proz. organischer Substanz gegen 30 Proz. bezw. 42 Proz. Aschenbestandteilen.

Letztere setzen sich qualitativ und quantitativ wie die Knochenerde zusammen, während erstere nach WEISKE nur aus Kollagen besteht. Da endlich die specifischen Bestandteile des Knorpels in der organischen Substanz der Fischschuppen vollkommen fehlen, müssen dieselben als zu den Knochen gehörig betrachtet werden.

Das Schildkrot besteht aus echtem Knochengewebe[4]), welches mit dem Skelett verwachsen und an der äußeren Fläche mit einem Ueberzug der verhornten Epidermis versehen ist.

Ein Stützgewebe mit kollagener Intercellularsubstanz wie es den Wirbeltieren durchweg zukommt[5]), fehlt bei den niederen Tieren. Ausgenommen von letzteren sind die Cephalopoden[6]), welche

1) A. CARNOT, Compt. rend., Bd. 114, 1892, S. 1189—1192.

2) Vgl. auch S. GABRIEL, a. a. O. S. 266 und 267.

3) H. WEISKE, Ueber die Zusammensetzung von Fischschuppen und Fischknochen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 466.

4) Vgl. die von ZALESKY ausgeführte Analyse des Schildkrotes, S. 52.

5) Die Angabe HOPPE-SEYLER's, daß sich beim Amphioxus kein leimgebendes Gewebe finde, wird von KRUKENBERG entschieden bestritten. Vgl. F. HOPPE-SEYLER, Pflüger's Arch., Bd. 14, 1877, S. 400 und W. KRUKENBERG, Vergleichend-physiologische Studien I, 5. Reihe, Heidelberg 1881, S. 34.

6) VALENCIENNES, Compt. rend., Bd. 19, 1844, S. 1146. HOPPE-SEYLER, Ueber das Vorkommen von leimgebendem Gewebe bei Evertebraten, Medicin.-chem. Untersuchungen, H. 4, 1871, S. 586.

knorpelartige, einen gelatinierenden Leim liefernde Stützgebilde besitzen. Wenn auch die kollagene Substanz dieser sog. Cephalopodenknorpel nach den Befunden KRUKENBERG's [1]) mit dem gewöhnlichen Kollagen in ihrem Verhalten nicht ganz übereinstimmt, so ist, doch, bei dem gleichzeitigen Auftreten eines mucinartigen Glykoproteïdes [2]) und von Chitin [3]) in diesen Gebilden, eine Analogie derselben mit dem Knorpel der höheren Tiere nicht zu verkennen. Den Cephalopoden dürften sich die Brachiopoden in dieser Beziehung anreihen [4]).

Bei einem großen Teil der übrigen Tierformen wird die Festigkeit des Körpers erreicht durch Kutikularbildungen, welche genetisch Produkte der Epidermiszellen sind. Von diesem äußeren Mantel können dann Ausläufer und Stützlamellen in das Innere des Körpers sich erstrecken.

Das Material dieser zum Teil sekundär und allmählich durch Sekretion von den Epithelzellen aus [5]) mit Kalksalzen inkrustierten Kutikularbildungen sind entweder Repräsentanten der früher besprochenen Skeletine, wie das Konchiolin (vgl. Teil I, S. 49), und wohl auch veritable Eiweißsubstanzen, wie bei den Asteriden und Echiniden [6]), oder die Hyalogene, welche die Wohnröhren mehrerer Borstenwürmer und die Haut einzelner Holothurienformen darstellen (vergl. Teil I, S. 37).

Den Hyalogenen muß das ihnen nahestehende Chitin angereiht werden. Aus ihm bestehen die Panzer und die Nervenscheiden der Arthropoden, während es andererseits auch dem Knorpel der Cephalopoden nicht mangelt (vgl. Teil I, S. 39 und oben). Diese Substanz tritt demnach sowohl in den Gebilden des Ektoderms, als auch in denen des mittleren Keimblattes auf.

Endlich wäre noch unter den Gerüstsubstanzen ein echtes Kohlehydrat, nämlich die Cellulose, zu erwähnen, welche besonders das Material zum Mantel der Tunikaten bildet (vgl. Anmerk. 1, Teil I, S. 39 u. S. 62).

Somit ergiebt ein Ueberblick über die Tierreihe, daß bei niedrig stehenden Tierformen entweder ein reines Kohlehydrat, wie die Cellulose, oder andererseits veritable Eiweißkörper, bezw. resistente Albuminoïde, wie die Skeletine, als Gerüstsubstanzen Verwendung finden.

---

1) W. KRUKENBERG, a. a. O. S. 24—28.

2) HALLIBURTON, Ueber die chemische Zusammensetzung des Knorpels bei gewissen evertebraten Tieren, Proc. Roy. Soc., 1888, S. 235.

3) W. KRUKENBERG, Ueber das Vorkommen des Chitins bei Cephalopoden, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 18, 1885, S. 989 und Zoologischer Anzeiger, 1885, No. 199. HALLIBURTON, a. a. O.

4) Vgl. HILGER, Ueber die chemische Zusammensetzung der Schalen von Brachiopoden, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 102, 1867, S. 418. Vgl. ferner O. SCHMIEDEBERG, Mitteil. aus der Zoologischen Station zu Neapel, Bd. 3, 1882, S. 392, sowie KRUKENBERG, Zoologischer Anzeiger, 1885, No. 199. Die übrigen Angaben über das Vorkommen von Kollagen bei Wirbellosen bedürfen der Bestätigung.

5) Die Litteratur hierüber findet sich bei W. KRUKENBERG, Vergleichend-physiologische Vorträge, 1886, S. 243—249.

6) W. KRUKENBERG, Vergleichend-physiologische Studien, II, 1. Abteil., 1882, S. 23—34, und Vergleichend-physiologische Vorträge, IV, 1886, S. 230, wo sich die übrigen Litteraturangaben finden.

Weiter dienen derselben Funktion bei höheren Formen die esterartigen Verbindungen von eiweißartigen Stoffen mit einem Kohlehydrat, die Hyalogene, oder doch statt deren das ihnen nahestehende Chitin. Bei den Cephalopoden ist dann zuerst das Kollagen neben Mucin und Chitin zu finden. Letzteres verschwindet zwar als solches bei den Wirbeltieren, ist aber doch in der Chondroïtinschwefelsäure des echten Knorpelgewebes enthalten. Die höchste Stufe der Entwickelung der Stützgewebe wird durch die Knochensubstanz repräsentiert. Diese ist nicht einmal allen Wirbeltieren eigen, indem sie den Knorpelfischen und dem Amphioxus fehlt.

Eine sehr ähnliche Reihenfolge ergiebt sich, wenn man die Stadien der Entwickelung eines Embryos verfolgt[1]. Zuerst findet sich das vorwiegend aus Mucin bestehende, aber des Kollagens entbehrende schleimige Bindegewebe, welches weiterhin teilweise in Knorpelsubstanz übergeht, während sich dieses endlich bis auf die permanenten Knorpelgebilde in Knochensubstanz umwandelt.

Es wäre endlich noch einiger Erkrankungen des Stützgewebes zu gedenken.

Das Knochengewebe wird bei kindlichen Individuen häufig von einer Ernährungsstörung befallen, welche unter dem Namen der Rhachitis bekannt ist.

Bei dieser Krankheit kommt es einerseits zu einer gesteigerten Anbildung der kollagenen, abnorm wasserreichen[2] Grundsubstanz (osteoïdes Gewebe), während andererseits an den Epiphysen der Röhrenknochen sowie an den Rändern der platten Schädelknochen die Ablagerung der Kalksalze notleidet. Hierdurch werden die Knochen abnorm biegsam; sie vermögen ihre stützende Funktion nur unvollkommen zu erfüllen, was Verbiegungen und Verkrümmungen des Skeletts, namentlich der Extremitäten und der Wirbelsäule, zur Folge hat.

Daß man bei jungen Tieren durch Entziehung der Kalksalze in der Nahrung Veränderungen im Skelett hervorzubringen vermag, welche der Rhachitis entsprechen, wurde bereits früher mitgeteilt (vergl. Teil I, S. 310). Dagegen haben die vielfachen Versuche, durch andauerndes Eingeben von Milchsäure oder verdünnter Schwefelsäure den noch wachsenden, aber normalen Knochen die Kalksalze wieder zu entziehen, wie a priori vorauszusehen war, ganz überwiegend ein negatives Resultat ergeben[3]. Wie sollten auch die freien Säuren bis an den Knochen gelangen; dazu müßten doch erst das Blut und die Lymphe ihre alkalische Reaktion verlieren, was mit dem Fortbestand des Lebens unvereinbar ist.

---

1) Vgl. Hoppe-Seyler, Pflüger's Arch., Bd. 14, 1877, S. 400. Dieser Parallelismus zwischen ontogenetischer und phylogenetischer Entwickelung wird von Krukenberg wohl mit Unrecht geleugnet (Vergleichend-physiologische Studien, II, Abteil. 1, 1882, S. 34 und Vergleichend-physiologische Vorträge, 1886, S. 232).

2) Vergl. H. Brubacher, Ueber den Gehalt an Kalk in den Knochen und Organen normaler und rhachitischer Kinder, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 543.

3) Vergl. namentlich Heiss, Zeitschr. f. Biol., Bd. 12, 1876, S. 151—169.

Es wurde auch bereits früher darauf hingewiesen, daß die Ursache der Rhachitis nicht in der mangelhaften Aufnahme von Kalksalzen in der Nahrung zu suchen ist. Manche Erscheinungen ungenügender Kalkablagerung im Skelett mögen auf mangelhafte Resorption der Kochsalze infolge chronischer Darmkatarrhe sich zurückführen lassen. In bei weitem den meisten Fällen von ausgebildeter Rhachitis jedoch ist durch die Untersuchung des Kalkstoffwechsels festgestellt, daß die Resorption der Kalksalze in keiner Weise gestört ist. Letztere gelangen ebenso reichlich zur Aufsaugung wie bei gesunden Kindern [1]). Ja nach Brubacher [2]) sind sogar bei der Rhachitis, abgesehen von den Knochen, die meisten Organe reicher an Kalk als in der Norm.

Es ist somit gerechtfertigt, das Wesen der Rhachitis in einem veränderten Zustand der knochenbildenden Zellen selbst zu suchen. Nach Kassowitz [3]) nimmt die Krankheit von einem chronischen entzündlichen Vorgang in den Appositionsstellen der wachsenden Knochen ihren Ausgang, wodurch die sekundäre Kalkablagerung verhindert wird. Wie trotzdem selbst in neuester Zeit immer noch „leicht lösliche und resorbierbare“ Kalkpräparate als Heilmittel gegen Rhachitis empfohlen werden können, ist durchaus unverständlich.

Bei der Osteoporose werden die kollagene Grundsubstanz und die Kalksalze gleichmäßig aufgelöst [4]), so daß die Knochen nur im allgemeinen dünner und infolgedessen brüchiger werden. Auch diese Krankheit läßt sich experimentell an ausgewachsenen Tieren durch Entziehung der Kalksalze erzeugen (vergl. Teil I, S. 310). Ebenso scheint eine Abnahme des Skeletts, wenigtens bei Herbivoren, die einseitige Ernährung mit Hafer zu bewirken [5]), was offenbar lediglich auf einen Mangel an resorbierbaren oder assimilierbaren Kalkverbindungen in diesem Futter zurückzuführen ist.

Als Osteomalacie bezeichnet man den pathologischen Vorgang, bei welchem den ausgebildeten Knochen die Kalksalze allmählich entzogen werden, und zwar in so hohem Maße, daß die Verkrümmungen noch bedeutender sich gestalten, als bei der Rhachitis.

Die Ursache dieser äußerst seltenen Krankheit ist durchaus noch dunkel. Carl Schmidt [6]) fand in den cystisch entarteten Röhrenknochen einer an Osteomalacie gestorbenen Frau reichlich freie Milchsäure. Gleiche Befunde machten spätere Autoren. Neuerdings sind

---

1) Vergl. Vierordt, Kongreß für innere Medizin, 1893, sowie G. Rüdel, Ueber die Resorption und Ausscheidung von Kalksalzen bei rhachitischen Kindern, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 33, 1893, S. 90.

2) Brubacher, a. a. O. S. 546.

3) Kassowitz, Die normale Ossifikation und die Erkrankungen des Knochensystems bei Rhachitis, Wien 1882 und 1885.

4) Vergl. M. Levy, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 256.

5) Vergl. H. Weiske, Weitere Beiträge zur Frage über die Wirkung eines sauren Futters mit sauren Eigenschaften auf den Organismus, insbesondere auf das Skelett, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 594.

6) Carl Schmidt, Knochenerweichung durch Milchsäurebildung, Annal. d. Chem. u. Pharmak., Bd. 61, 1847, S. 329.

indessen diese Angaben sowie das angebliche Auftreten von Milchsäure im Harn [1]) bei Osteomalacischen stark in Zweifel gezogen worden [2]). Neuere Forschungen vermochten keine Milchsäure in osteomalacischen Knochen nachzuweisen. Ferner hat sich gezeigt, daß in den osteomalacischen Knochen die Abnahme der Phosphate in demselben quantitativen Verhältnis erfolgt wie die der Karbonate, was mit einer Säurewirkung auf den Knochen schwer vereinbar ist [3]).

1) Vergl. Moers und Muck, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 5, 1869, S. 485.

2) Nencki und Sieber, Ueber das Vorkommen von Milchsäure im Harn bei Krankheiten etc., Journ. f. prakt. Chem., Bd. 26, 1882, S. 43, sowie E. Heuss, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 26, 1889, S. 147.

3) Vergl. M. Levy, Chemische Untersuchungen über osteomalacische Knochen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 239. Hier findet sich die gesamte ältere Litteratur besprochen.

Dritter Abschnitt.

Das Nervensystem.

Dieses Gewebe setzt seiner Untersuchung wesentliche Schwierigkeiten entgegen. Denn im Gegensatz zu allen übrigen Organen läßt sich ein wäßriges Extrakt aus der Nerven- oder Hirnmasse nicht direkt gewinnen, da dieselbe beim Anreiben mit Wasser wegen des Quellungsvermögens einzelner ihrer Bestandteile, namentlich des Protagons und der Lecithine, eine unfiltrierbare Emulsion bildet.

Da ferner das Nervensystem reich ist an Substanzeu, welche wie das Protagon schon bei etwa 50° C anfangen sich zu zersetzen und die ferner in wäßrigen Flüssigkeiten unlöslich sind, erfordert die Trennung seiner einzelnen Komponenten, soweit dieselben üherhaupt bekannt sind, ein eigentümliches und kompliziertes Verfahren.

Dasselbe ist im wesentlichen zuerst von Hoppe-Seyler [1]) angegeben worden und besteht im successiven Extrahieren der Nerven- oder Gehirnmasse mittels Alkohols und Aethers, zunächst bei niederer Temperatur, wobei die Erfahrung berücksichtigt ist, daß man zu den allein in Alkohol löslichen Substanzen nur dann gelangen kann, wenn man die in Aether löslichen zuvor entfernt hat. Dieses Verfahren erzielt ferner, daß vor der Aschenbestimmung die reichlich vorhandenen phosphorhaltigen Lecithine entfernt werden, da sonst deren Phosphorsäure in die Asche gelangen und daselbst die Kohlensäure sowie die Salzsäure aus ihren Verbindungen mit den Alkalien freimachen würde.

Das durch Ausspülen von der Karotis aus mittels Kochsalzlösung vom Blut befreite und so gut wie möglich vom Fett und Bindegewebe rein präparierte, sowie in kleine Stücke zerschnittene Material wird im Mörser zu einem feinen Brei zerrieben, während 48 Stunden in 80° Alkohol gebracht, filtriert und mit Weingeist derselben Konzentration gewaschen.

Das gesamte so erhaltene Extrakt, welches einige Extraktivstoffe,

---

1) Hoppe-Seyler, Handb. d. physiol.-chem. Analyse. Vergl. auch D. Petrowsky, Zusammensetzung der grauen und weißen Substanz des Gehirns, Pflüger's Arch., Bd. 7, 1873, S. 367. E. G. Geoghegan, Ueber die anorgan. Gehirnsalze, nebst einer Bestimmung des Nukleïns im Gehirn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1877, S. 330. Josephine Chevalier, Chemische Untersuchung der Nervensubstanz, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 97.

Salze, Milchsäure, sowie Lecithine und Cholestearin enthält, wird nach Zusatz von wenig reinem Bariumkarbonat zur Neutralisation der vorhandenen Milchsäure, welche zersetzend auf die Lecithine einwirken könnte, auf dem Wasserbade zwischen 50—60° C eingedunstet, und der sirupöse Rückstand mit mehreren Portionen Aether gut ausgezogen.

Der mit Weingeist gewaschene Nervenrückstand wird 2 Tage lang in Aether gebracht, und der letztere erneuert, so lange er noch etwas aufnimmt. Diese Aetherlösungen werden mit den vorher gewonnenen vereinigt. Sie enthalten neben unbekannten Verbindungen die Hauptmenge der in der Nervenmasse vorhandenen Lecithine und Cholestearine.

Die in Aether unlösliche Masse erwärmt man nunmehr mit 85-proz. Alkohol mehrere Stunden auf 45—48° C. Die Flüssigkeit wird bei der gleichen Temperatur filtriert, und die Extraktion in derselben Weise mit neuen Mengen Alkohols so lange wiederholt, als vom Alkohol noch etwas aufgenommen wird. Dieser alkoholische Auszug enthält vorwiegend Protagon, daneben aber auch dessen Zersetzungsprodukte, ferner Lecithine, Cholestearin und unbekannte Stoffe.

Das noch Ungelöste wird jetzt zur völligen Entfernung der Lecithine und des Cholestearins mit siedendem Alkohol ausgekocht und heiß filtriert. Nach dem Verdunsten des Alkohols wird der Rückstand wie vorher mit Aether extrahiert, und die ätherische Lösung den früher gewonnenen hinzugefügt.

Zieht man nunmehr den Rückstand, welcher jetzt frei ist von allen sogenannten Myelin- oder Markstoffen, womit man die Gesamtheit der in Alkohol-Aether löslichen Verbindungen bezeichnet, mit warmem Wasser aus, so gehen neben wenig anorganischen Salzen etwas Harnsäure und Nukleïnbasen in Lösung.

Der Rest besteht aus dem infolge der Alkohol- und Aetherwirkung koagulierten Proteïnstoffen, nämlich aus Eiweiß und Nuklein, ferner aus Neurokeratin und Bindegewebe, sowie endlich aus Calcium- und Magnesiumphosphat. Er kann zur Bestimmung der Phosphate und der Gesamtphosphorsäure oder aber zur Darstelluug des Neurokeratins dienen.

Aus dem mit warmem Alkohol von 45—48° C hergestellten Auszug scheidet sich beim Abkühlen auf 0° C das Protagon als weißer Niederschlag ab. Das alkoholische Filtrat hiervon enthält, wie schon erwähnt, neben etwas Protagon und seinen Zersetzungsprodukten unbekannte Stoffe, sowie ferner Lecithine und Cholestearin. Um die beiden letzteren noch zu gewinnen, wird nach dem Abdunsten des Alkohols mit Aether aufgenommen, und auch diese Flüssigkeit der ätherischen Hauptlösung hinzugefügt.

Will man die in der Hirn- oder Nervenmasse vorhandenen Lecithine und das Cholestearin quantitativ bestimmen, so wird der Aether von den gesammelten ätherischen Auszügen abdestilliert, der Rückstand zur Verseifung der Fette und Lecithine mit alkoholischer Kalilauge gekocht, der Alkohol auf dem Wasserbade verjagt, der Rückstand in Wasser gelöst, die Flüssigkeit mit mehreren Portionen Aether ausgeschüttelt, welcher nunmehr lediglich das Cholestearin aufnimmt.

Die seifenhaltige wäßrige Lösung dampft man in einer Platinschale unter Zusatz von Soda und Salpeter möglichst zur Trockne,

verbrennt die Masse und bestimmt die in der Schmelze vorhandene Phosphorsäure, aus welcher sich die Menge des Lecithins berechnen läßt. (Das Stearinsäurelecithin enthält 8,798 Proz. P_2O_5.)

Von dieser Methode HOPPE-SEYLER's weicht ein von BAUMSTARK[1]) speciell zur Analyse des Gehirns angewandtes Verfahren insofern ab, als die Entfernung des Hirnwassers und der darin gelösten Stoffe durch längere Behandlung des frischen Gehirns direkt mit Aether erreicht wird. Der Vorgang beruht auf einer eigentümlichen Dialyse zwischen Aether und wäßrigen Flüssigkeiten. Der Aether verdrängt allmählich das Wasser aus dem Gehirn und nimmt daselbst alles in ihm Lösliche auf. Das Hirnwasser sammelt sich infolgedessen unterhalb der ätherischen Lösung und kann von dieser getrennt werden. Zweckmäßig hängt man das frisch dem Schädel entnommene Gehirn zunächst nur in eine Aetheratmosphäre, worauf das noch darin enthaltene Blut binnen kurzer Zeit vollständig herausläuft, und bringt es nun in flüssigen Aether. Derselbe wird so oft erneuert, als sich durch ihn noch etwas aus der Hirnmasse austreiben bezw. ausziehen läßt.

Hierdurch wird die Koagulation der in Wasser löslichen Eiweißstoffe des Gehirns vermieden, so daß auch diese der Untersuchung zugänglich sind. Im übrigen aber scheint diese Methode vor der üblichen keinerlei Vorteile zu bieten.

Die Reaktion der lebenden Gehirnsubstanz ist nach den eingehenden Untersuchungen von LIEBREICH[2]), HEIDENHAIN[3]), sowie namentlich von GSCHEIDLEN[4]), keine gleichmäßige, indem die weiße Substanz gleich den peripheren Nerven schwach alkalisch, die graue dagegen deutlich sauer reagiert.

Zur Prüfung bediente sich GSCHEIDLEN der LIEBREICH'schen Täfelchen aus reinem Gips oder Thon, welche mit neutraler Lackmuslösung getränkt waren.

---

1) F. BAUMSTARK, Ueber eine neue Methode, das Gehirn chemisch zu erforschen, und deren bisherige Ergebnisse, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 145.

2) O. LIEBREICH, Reaktion und chemische Umsetzung im thätigen Nerven, Tageblatt d. 41. Naturforscherversammlung zu Frankfurt a. M., 1867, S. 73.

3) HEIDENHAIN, Ueber die Wärmeentwickelung und chemische Reaktion im Nervensystem, Tageblatt d. 42. Naturforscherversammlung in Dresden, 1868, S. 64 und Centralbl. f. d. mediz. Wissenschaften, 1868, S. 833.

4) R. GSCHEIDLEN, Ueber die chemische Reaktion der nervösen Centralorgane, Pflüger's Archiv, Bd. 8, 1874, S. 171. Hier findet sich eine Kritik der älteren Untersuchungen. Zu den gleichen Resultaten wie GSCHEIDLEN gelangte später L. EDINGER, Vorlesungen über den Bau der nervösen Centralapparate, Leipzig 1885, S. 19. Vergl. ferner O. LANGENDORFF, Neurolog. Centralbl., 1885, No. 24. Daß die Acidität der grauen Substanz durch Thätigkeit zunimmt, wird von J. MOLESCHOTT und A. BATTISTINI behauptet. Doch bedarf diese Angabe wohl noch der Bestätigung. Vergl. J. MOLESCHOTT und A. BATTISTINI, Arch. de biol. ital., Bd. 8, 1887, S. 90.

Beim Pferde, Hunde und Kaninchen beobachtete er nun in 70 Versuchen, daß, wenn nach möglichst schneller Herausnahme des Gehirns Schnitte durch die graue Substanz auf die Täfelchen gelegt wurden, in kürzester Zeit eine saure Reaktion beim Abheben der Substanz sich bemerkbar machte. Die weiße Substanz dagegen, in der nämlichen Weise untersucht, reagierte stets neutral oder schwach alkalisch. War der Schnitt absichtlich zugleich durch die beiden Substanzen gelegt, so konnte man deutlich sehen, wie sich die graue Substanz, ein rötliches Bild hinterlassend, von der weißen abhob. Hierbei war es gleichgiltig, ob die Tiere Morphium oder Curare bekommen hatten, oder ob sie sofort getötet worden waren.

Um dem Einwande zu begegnen, daß vielleicht postmortale Veränderungen im Spiele seien, wurden endlich nach Abtragung des Schädeldaches spitze, cylindrische, mit neutraler Lackmuslösung getränkte Gipsstifte in das Gehirn eingesenkt, und zwar sowohl in die graue Substanz, als auch nach Abtragung der letzteren in die Marksubstanz. In allen Fällen war die Reaktion der grauen Substanz sauer, die der weißen neutral oder schwach alkalisch.

Die entsprechende Untersuchung des Rückenmarks ergab das nämliche Resultat.

Bedenkt man, daß die graue Substanz des Centralnervensystems außer dem Bindegewebe und den Nervenfasern fast nur aus Ganglienzellen besteht, die weiße Substanz dagegen im wesentlichen nur aus Bindegewebe und Nervenfasern, so muß man schließen, daß die graue Substanz ihre saure Reaktion den Ganglienzellen verdankt.

Im Einklang hiermit steht das Verhalten von Gangliengruppen, die sich außerhalb des Gehirns und Rückenmarks im Organismus finden. Gscheidlen fand z. B. die Reaktion der Ganglienknoten des N. splanchnicus stets sauer, während die verbindenden Nervenfasern neutral oder schwach alkalisch reagierten.

Auch beim spontanen Absterben der nervösen Centralorgane ist die Reaktion der grauen und weißen Substanz zu trennen. Gscheidlen konnte mit Hilfe seines Verfahrens nachweisen, daß hierbei die Acidität der grauen Substanz bis zu einem gewissen Grade zunimmt, daß dagegen bei der weißen Substanz eine saure Reaktion ebensowenig eintritt, als bei den peripheren Nerven. Die Reaktion dieser Gebilde wird auch nach dem Tode neutral oder alkalisch gefunden.

Anders gestaltet sich der Befund, wenn man beide Substanzen auf 45—50° C erwärmt. Dann wird auch die weiße Substanz sauer, während der Säuregrad der grauen Substanz zuzunehmen scheint.

Bemerkenswert ist endlich die Beobachtung, daß nach Ausspülung des Gehirns durch Eintreiben von 0,6-proz. Kochsalzlösung in die beiden Carotiden die Reaktion auch in der grauen Substanz neutral gefunden wird. Erhitzt man aber ein derartig ausgewaschenes Gehirn auf 45—50° C, so tritt in beiden Substanzen wieder saure Reaktion ein. Durch das Ausspülen ist also aus der grauen Substanz eine Säure entfernt worden, welche sich beim Erwärmen wieder bildet.

Ueber die Natur der Säure, welche die saure Reaktion der grauen Substanz im Leben bedingt, läßt sich etwas absolut Sicheres nicht aussagen. Wir wissen nur, daß dieselbe fix und ausspülbar ist.

Da indessen die tote Gehirnmasse reichlich Milchsäure enthält, läßt sich annehmen, daß diese die saure Reaktion hervorruft, womit zugleich eine Analogie zum Muskelgewebe gegeben sein würde.

Milchsäure wurde zuerst durch BIBRA[1]), später auch durch W. MÜLLER[2]) im Gehirn aufgefunden. Letzterem gelang es, aus 50 Pfd. Ochsenhirn 12 g Calciumlaktat darzustellen. Bei diesen Analysen wurde jedoch die graue und die weiße Substanz zusammen verarbeitet.

Um die beiden Massen gesondert auf ihren Milchsäuregehalt zu prüfen, wurde von GSCHEIDLEN[3]) die graue und die weiße Substanz von 11 eben getöteten Hunden allmählich gesammelt und sofort nach dem jedesmaligen Abtragen behufs Verhütung postmortaler Zersetzung in absoluten Alkohol geworfen.

Als auf diese Weise eine hinlängliche Menge von grauer und weißer Substanz erhalten war, wurden die Stücke aus dem Alkohol genommen, mit Wasser zerrieben und durch Siedehitze die Eiweißkörper entfernt. Das fast neutral reagierende Filtrat wurde mit dem Alkohol, in welchem die Stücke gelegen hatten, vereinigt, mit Barytwasser neutralisiert, abermals filtriert und eingeengt. Den sirupösen, Baryt enthaltenden Rückstand extrahierte GSCHEIDLEN sodann mit Schwefelsäure und Aether. Nach dem Verdunsten des Aetherextraktes wurde das Residuum in Wasser aufgenommen, mit Calciumkarbonat in der Siedehitze behandelt, abermals filtriert, und das Filtrat eingedampft.

Aus dem Filtrate der grauen Substanz wurden so von GSCHEIDLEN 0,4 g milchsaurer Kalk gewonnen, während in dem eingeengten Rückstande der Marksubstanz nur minimale Mengen von Calciumlaktat nachgewiesen werden konnten. Ebenso erhielt dieser Forscher in einer gesonderten Untersuchung der grauen und weißen Substanz eines Pferdegehirns (612 g) nur Spuren von milchsaurem Kalk aus der weißen Substanz, während aus der grauen über 0,2 g dargestellt werden konnten.

Nach den Untersuchungen von W. MÜLLER[4]) ist die im Gehirn vorkommende Milchsäure gewöhnliche Gärungsmilchsäure und keine Fleischmilchsäure, was von GSCHEIDLEN bestätigt wird. Neben der Milchsäure wurden von BIBRA und von MÜLLER durch Destillation des wäßrigen Extraktes noch geringe Mengen einer flüchtigen organischen Säure erhalten, die sich gegen Silbernitrat wie Ameisensäure verhielt.

Ueber die Eiweißstoffe des Gehirns liegen nur sehr spärliche Mitteilungen vor, während diejenigen der Nerven wohl kaum untersucht worden sind.

Selbst BAUMSTARK[5]), dessen Untersuchungsmethode eine Bestimmung der löslichen Eiweißstoffe des Gehirns gestattet, giebt nur an, daß dieselben sich völlig wie diejenigen der Muskelextrakte verhielten.

---

1) v. BIBRA, Vergleichende Untersuchungen über das Gehirn des Menschen und der Säugetiere, Mannheim 1854, S. 63.

2) W. MÜLLER, Ueber die chemischen Bestandteile des Gehirns, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 103, 1857, S. 152.

3) GSCHEIDLEN, a. a. O. S. 178.

4) W. MÜLLER, a. a. O.

5) BAUMSTARK, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 161.

Hiermit stimmt eine Angabe von PETROWSKY[1]) überein, welcher in der grauen sowohl wie in der weißen Substanz einen Eiweißkörper fand, welcher in verdünnte Kochsalzlösung übergeht, aber daraus gefällt wird durch Sättigung der Lösung mit Kochsalz oder durch Eingießen derselben in viel Wasser. Doch läßt sich nicht entscheiden, ob es sich um Myosin handelte, denn der Koagulationspunkt wurde nicht bestimmt. In der grauen Substanz konnte ferner PETROWSKY einen bei 75° C koagulierenden Eiweißstoff nachweisen, dessen Existenz in der weißen Substanz zweifelhaft war.

Neuerdings will endlich HALLIBURTON[2]) aus der grauen Substanz des Hirns und Rückenmarks ein Nukleoalbumin sowie zwei Globuline (Koagulationspunkt 47 bezw. 75° C) isoliert haben. Diese beiden „Neuroglobuline" sollen in geringer Menge auch in der weißen Substanz vorhanden sein.

Die in neutralen Flüssigkeiten unlöslichen Proteinsubstanzen des Gehirns gehören zum großen Teil seinem Stützgewebe an und bestehen aus Kollagen, Elastin, Nukleïnen[3]) und aus Neurokeratin.

An Nukleïnen scheint das ausgebildete Gehirn trotz seines Zellreichtums ziemlich arm zu sein. Dies ergiebt sich aus dem Befund von HOPPE-SEYLER[4]), nach welchem die Asche der Ganglienzellen nach vorherigem Ausziehen der Lecithine mittels Aether alkalisch reagiert. Im Gegensatz hierzu steht das embryonale Gehirn, dessen Zellen an Nukleïnen sehr reich sind. Diese Thatsache bildet eine Stütze der von KOSSEL[5]) vertretenen Anschauung, daß die physiologische Funktion des Nukleïns in einer Produktion neuer organischer Substanz zu suchen sei. Nach diesem Forscher ist nicht nur im Gehirn, sondern ganz besonders auch im Muskelgewebe der Nukleïngehalt ein bedeutender, solange noch im embryonalen Zustande eine lebhafte Vermehrung der Zellen stattfindet, während das Nukleïn allmählich aus dem Zellkern verschwindet, wenn die Ganglienzelle für ihre eigentümliche Funktion ausgebildet ist und Neubildungsprozesse an ihr nicht mehr nachzuweisen sind.

Das Neurokeratin ist dem Nervensystem eigentümlich und muß daher hier eine nähere Besprechung erfahren.

Man findet das Neurokeratin[6]) in den markhaltigen Nerven sowie in den nervösen Centralorganen aller Tiere. Da es in Alkohol und Aether, in Magen- und Pankreassaft und in verdünnter Kalilauge unlöslich ist, hinterbleibt es beim successiven Behandeln des Gehirns oder der peripheren Nerven mit diesen Lösungsmitteln im Rückstande.

---

1) D. PETROWSKY, Zusammensetzung der grauen und weißen Substanz des Gehirns, Pflüger's Archiv, Bd. 7, 1873, S. 370.

2) HALLIBURTON, Die Eiweißstoffe des Nervengewebes, Journ. of Physiol., Bd. 15, 1893, S. 70.

3) R. v. JACKSCH, Ueber das Vorkommen von Nukleïn im Menschengehirn, Pflüger's Arch., Bd. 13, 1876, S. 469. GEOGHEGAN, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1878, S. 338.

4) HOPPE-SEYER, Physiologische Chemie, 1881, S. 676.

5) Vergl. SCHIEFFERDECKER u. KOSSEL, Gewebelehre, 1891, I, S. 232.

6) A. EWALD und W. KÜHNE, Ueber einen neuen Bestandteil des Nervensystems, Verhandl. d. naturhistor.-medizin. Vereins zu Heidelberg, N. F. Bd. 1, 1877, S. 357. W. KÜHNE u. CHITTENDEN, Ueber das Neurokeratin, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 291.

Diese Eigenschaft, nach Einwirkung der genannten Agentien eine unlösliche organische Substanz zu hinterlassen, teilt das Nervensystem nur noch mit den verhornten Gebilden der Oberhaut.

Zur Gewinnung des Neurokeratins werden in der Regel Gehirn oder Nerven zunächst durch Alkohol-Aether von ihren Markstoffen befreit, worauf durch künstlichen Magen- oder Pankreassaft die eigentlichen Gewebebildner und endlich durch verdünnte Kalilauge die Nukleïne entfernt werden. Doch kommt es auf die Reihenfolge dieser Behandlungen durchaus nicht an.

Behandelt man Nervenfasern in derselben Weise, jedoch unter sorgfältiger Vermeidung jeder mechanischen Einwirkung, so läßt sich mikroskopisch nachweisen, daß das Neurokeratin doppelte Scheiden bildet, von denen die äußere das Nervenmark unter der SCHWANN-schen Scheide, die innere den Achsencylinder umhüllt, beide verbunden durch eigentümlich knorrige Gerüste [1]).

Bemerkenswert ist der geringe Schwefelgehalt des Neurokeratins. Dasselbe enthält aschefrei davon nur 1,8—2,2 Proz., während die gewöhnlichen Keratine 4—5 Proz. Schwefel besitzen. Unter den weiteren elementaren Bestandteilen des Neurokeratins fällt der Kohlenstoff durch hohe (56—57 Proz.), der Stickstoff durch niedere Zahlen (14—12 Proz.) auf, während die übrigen Keratine in dieser Beziehung von den gewöhnlichen Eiweißstoffen nicht abweichen.

Die Mengen des Neurokeratins bestimmten KÜHNE und CHITTENDEN im Plexus brachialis, in der Kleinhirnrinde sowie in der grauen Substanz vom Menschen zu etwa 0,3 Proz. [2]), während die reine weiße Substanz des Großhirns bedeutend mehr, nämlich 2,9 Proz. davon aufwies.

Bei den wirbellosen Tieren, denen markhaltige Nervenfasern fehlen, läßt sich das Neurokeratin nicht nachweisen. Es wird hier durch andere widerstandsfähige Verbindungen, namentlich durch Chitin ersetzt.

KÜHNE und CHITTENDEN [3]) brachten den aus Nervenfasern und Ganglienzellen bestehenden Bauchstrang von mehreren Hummern in Magen- und Pankreassaft, extrahierten den Rückstand zunächst mit Alkohol-Aether und dann mit verdünnter Kalilauge. Daß der schließlich gebliebene Rest aus Chitin bestand, ergab sich aus seiner Löslichkeit in konzentrierter Schwefelsäure. Wurde ferner die Flüssigkeit in siedendes Wasser gegossen und nach dem Erkalten neutralisiert, so reduzierte sie wie der Traubenzucker FEHLING'sche Lösung.

Als „Myelinsubstanzen" werden diejenigen Verbindungen des Nervensystems bezeichnet, welche den Inhalt der Markscheide bilden. Es sind im wesentlichen Lecithine, Cholestearin und das sog. Protagon, von welchen die beiden ersteren Stoffe in geringer Menge auch in den Ganglienzellen enthalten sind. Da die Lecithine beim Zusammentreffen mit Wasser die auf S. 69, Teil I erwähnten, mikroskopisch zu beobachtenden, eigentümlichen Myelinformen bilden, und

---

1) Vergl. W. KÜHNE u. CHITTENDEN, a. a. O. S. 313—323.

2) Ebensoviel Neurokeratin fand auch JOSEPHINE CHEVALIER im N. ischiadicus des Menschen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 100.

3) A. a. O. S. 305.

dasselbe, wie gleich erwähnt werden soll, auch für das Protagon gilt, erklärt es sich, daß die gleiche Quellungserscheinung auch beim Benetzen der Marksubstanz selbst eintritt [1]).

Von den Myelin- oder Marksubstanzen des Nervensystems ist demselben, soweit bekannt, nur das Protagon eigentümlich.

Seine Darstellung wurde bei den Bemerkungen über die Analyse des Gehirns bereits mitgeteilt. Uebrigens gewinnt man es auch in genügender Menge, wenn man die von Blut und Häuten vollständig gereinigte und zerkleinerte Gehirnmasse direkt erst mit kaltem und dann mit auf 45° erwärmtem Weingeist von 85 Proz. einige Tage extrahiert, warm filtriert und auf 0° C abkühlt, wobei sich das Protogon abscheidet. Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Weingeist, welcher auf 45° erwärmt ist, um dann auf 0° gebracht zu werden und durch Waschen der einzelnen Krystallisationen mit kaltem Aether erhält man ein ganz reines Präparat.

Das Protagon ist zuerst von LIEBREICH [2]) aus dem Gehirn dargestellt worden. Es ist nach diesem Forscher eine phosphorhaltige chemische Verbindung, welche leicht, namentlich auch durch Kochen mit Barytwasser, in die Zersetzungsprodukte des Lecithins (höhere Fettsäuren, Glycerinphosphorsäure und Cholin) sowie in das glykosidartige Cerebrin zerfällt.

Das Protagon enthält etwa 66 Proz. C., 11 Proz. H., 3 Proz. N., 17 Proz. O., 1,2 Proz. P. Aus diesen Zahlen hat LIEBREICH die Formel $C_{116}H_{241}N_4PO_{22}$ konstruiert, welche einen Begriff von derjenigen Größe des Moleküls giebt, die man mindestens anzunehmen hat.

Die Befunde von LIEBREICH sind in der Folge von BLANKENHORN und GAMGEE [3]), von BAUMSTARK [4]), von KOSSEL und FREYTAG [5]) sowie von RUPPEL [6]) im allgemeinen bestätigt worden. Nur soll erwähnt werden, daß die Präparate von KOSSEL und FREYTAG sämtlich Schwefel (0,51 Proz.) enthielten, welchen die genannten Forscher als zum Molekül des Protagons gehörend betrachten. Dieser Schwefelgehalt wird indessen in neuester Zeit von RUPPEL auf eine verunreinigende Beimengung zurückgeführt [7]).

Das Protagon ist in warmem Alkohol von 45° leicht, in kaltem Wasser dagegen sehr schwer löslich und krystallisiert daraus, je nach der Schnelligkeit der Abkühlung, bald in rosettenartig vereinigten, mikroskopischen, bald in großen gekrümmten, fast makroskopischen

---

1) Vergl. auch RUMPF, Zur Histologie der Nervenfaser und des Achsencylinders, Untersuchungen aus dem physiologischen Institut der Universität Heidelberg, Bd. 2, 1879.

2) LIEBREICH, Ueber die chemische Beschaffenheit der Gehirnsubstanz, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 134, 1865, S. 29 sowie Virchow's Archiv, Bd. 39, 1867.

3) BLANKENHORN u. GAMGEE, Ueber Protagon, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 260.

4) BAUMSTARK, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 145.

5) A. KOSSEL, Ueber einige Bestandteile des Nervenmarks, Du Bois' Archiv, 1891, S. 359 u. ff., sowie A. KOSSEL und F. FREYTAG, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 431.

6) W. RUPPEL, Zur Kenntnis des Protagons, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 13, 1894, S. 86.

7) W. RUPPEL, a. a. O. S. 99.

Nadeln. Niemals darf eine solche Krystallisation knollige, durchsichtige Gebilde zeigen mit völlig glatten Konturen. Dieselben gehören den Zersetzungsprodukten des Protagons an.

In kaltem Aether löst sich das Protagon kaum, dagegen ziemlich leicht beim Erwärmen desselben, um daraus beim Abkühlen in feinen Nadeln zu krystallisieren.

Aus Alkohol krystallisiert, zwischen Fließpapier abgepreßt und über Schwefelsäure getrocknet, bildet es ein lockeres weißes Pulver, das durchaus nicht hygroskopisch ist. Mitunter erhält man auch wachsartig zusammenhängende Stücke, die sich aber leicht zu einem zarten Pulver zerdrücken lassen, ähnlich wie die Masse guter Stearinkerzen.

Mit Wasser quillt das Protagon auf und bildet schließlich damit eine opake Lösung.

Beim Erhitzen wird das trockene Pulver von 150—180° an gelblich, indem allmähliche Zersetzung eintritt. Die hierbei entstehenden Produkte schmelzen bei 200—203° und beginnen bei 220° sich zu verflüchtigen.

In alkoholischer Lösung zersetzt sich das Protagon schon bei 48°, ebenso in ätherischer Lösung beim Sieden, um in seine oben genannten Komponenten zu zerfallen.

Um von diesen das glykosidartige Cerebrin zu erhalten, ist eine vorausgehende Darstellung des Protagons nicht erforderlich; man kann das erstere auch direkt aus dem frischen Gehirn gewinnen, wenn man dasselbe mit Barytwasser zerreibt, einmal aufkocht und den abgepreßten Rückstand zunächst mit kaltem Aether-Alkohol extrahiert und dann mit heißem Alkohol auszieht. Beim Abkühlen der alkoholischen Lösung auf 0° fällt dann das Cerebrin, noch verunreinigt mit Fetten und Cholestearin, als voluminöser weißer Niederschlag aus. In dieser Weise wurde es im wesentlichen zuerst von W. Müller [1]) dargestellt. Durch erschöpfendes Ausziehen des Cerebrins mit kaltem Aether und wiederholtes Umkrystallisieren aus heißem Alkohol gewann es dieser Forscher als eine weiße, vollkommen neutral reagierende, phosphorfreie Substanz.

Dieselbe löst sich nicht nur in heißem Alkohol, sondern auch in erwärmtem Aceton, um beim Abkühlen wieder auszufallen.

Da bei der Einwirkung des Aetzbaryts auf Cerebrin dieses partiell leicht weiter zersetzt wird, hat Kossel [2]) für die Abspaltung desselben aus vorher dargestelltem Protagon ein besonderes Verfahren angegeben, durch welches 50 Proz. des angewandten Protagons als Cerebrin gewonnen werden.

Das Protagon wird zu diesem Behufe in Methylalkohol gelöst, mit einer heißen methylalkoholischen Lösung von Aetzbaryt versetzt und auf dem Wasserbade einige Minuten erwärmt. Der entstehende voluminöse Niederschlag enthält die ganze Menge des aus dem Pro-

---

1) W. Müller, Ueber die chemischen Bestandteile des Gehirns, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 105, 1858, S. 361. Ein von dieser Methode nur in unwesentlichen Punkten abweichendes Verfahren hat später E. Parkus angegeben. Vergl. E. Parkus, Ueber einige neue Gehirnstoffe, Inaug.-Diss. Leipzig, 1881, S. 11 und S. 28 Anm. sowie Journ. f. prakt. Chem., Bd. 24, 1881, S. 310.

2) Vgl. A. Kossel, a. a. O.

tagon entstehenden Cerebrins. Diese Verbindung wird abfiltriert, in Wasser verteilt, durch Kohlensäure vom Baryt befreit, und der in Wasser nicht gelöste Anteil mit Alkohol erwärmt. Beim starken Abkühlen der alkoholischen Lösung fällt dann das Cerebrin zum größten Teil aus, welches aus Alkohol einige Male umkrystallisiert wird.

PARCUS [1]) hat nun nachgewiesen, daß die in der angegebenen Weise dargestellten Cerebrinpräparate keine einheitliche Substanz sind, sondern als ein Gemisch von drei sich sehr nahe stehenden, vielleicht homologen Körpern betrachtnt werden müssen, welche durch fraktionierte Krystallisation aus warmem Alkohol, beziehungsweise aus Aceton beim langsamen Abkühlen der Lösungsmittel voneinander trennbar sind. Hiernach ist zu unterscheiden zwischen dem Cerebrin, Homocerebrin und dem Encephalin.

Das Cerebrin und Homocerebrin scheint bereits früher THUDICHUM [2]) als Phrenosin und Kerasin beschrieben zu haben. Ihre Existenz ist ferner neuerdings von KOSSEL [3]) bestätigt worden.

Das reine Cerebrin (Phrenosin) ist durch seine völlige Unlöslichkeit selbst in siedendem Aether ausgezeichnet. Aus warmem Alkohol scheidet es sich beim Abkühlen als krystallinisches Pulver ab, welches aus farblosen, durchsichtigen Globuliten besteht. Reibt man es mit konzentrierter Schwefelsäure an, so erhält man eine helle, gelbe, klare Flüssigkeit, welche bei längerem Stehen an der Luft eine purpurrote, später grau werdende Haut abscheidet, wobei die Lösung farblos wird. Es ist nur schwach hygroskopisch und erfährt selbst mit heißem Wasser zusammengebracht nur eine geringe Quellung. Die Substanz beginnt bei 160° C zu schmelzen, nachdem bereits lange vorher infolge partieller Zersetzung eine Gelb- und Braunfärbung eingetreten ist. Das Cerebrin enthält etwa 69 Proz. C., 11 Proz. H., 2,2 Proz. N. und 17,25 Proz. O., woraus KOSSEL unter Berücksichtigung des Molekulargewichtes als wahrscheinlichste Formel $C_{70}H_{140}N_2O_{13}$ konstruiert hat.

Das Homocerebrin (Kerasin) ist in geringeren Mengen im Gehirn enthalten, als das Cerebrin, denn die Ausbeute beträgt nur $^1/_4$ des gewonnenen Cerebrins. Es unterscheidet sich vom Cerebrin, abgesehen von seiner größeren Löslichkeit in absolutem Alkohol, namentlich durch seine Löslichkeit in siedendem Aether. Es ist nicht hygroskopisch und stellt getrocknet, nicht wie das Cerebrin, ein leichtes lockeres Pulver dar, sondern eine wachsartige, schwer zerreibliche Masse, welche Alkohol zurückhält. Aus langsam verdunstenden Lösungen scheidet es sich in außerordentlich feinen nadelförmigen Gebilden ab. Es schmilzt bei 150°, nachdem es schon von 130° an allmählich Gelbfärbung angenommen hat. Gegen konzentrierte Schwefelsäure sowie gegen Wasser verhält es sich wie das Cerebrin. Als wahrscheinlichste Formel nimmt KOSSEL für das Homocerebrin $C_{70}H_{138}N_2O_{12}$ an.

Das Encephalin wird vom Homocerebrin durch fraktionierte Krystallisation aus ihrer gemeinschaftlichen Lösung in Aceton geschieden. Beide Körper stehen sich sowohl in ihren Löslichkeitsverhältnissen, als auch in ihren sonstigen Eigenschaften näher als dem Cerebrin.

---

1) E. PARCUS, a. a. O.
2) THUDICHUM, Rep. of. Med. Officer of Privy Council 1874, p. 113.
3) KOSSEL, a. a O.

Von Alkohol aufgenommen vermag das Encephalin unter Umständen eine Gallerte zu bilden. Aus langsam verdunstenden Lösungen scheidet es sich in leicht gekrümmten, schönen Blättchen aus. Am meisten aber unterscheidet es sich vom Cerebrin und vom Homocerebrin durch sein Aufquellen in heißem Wasser, mit dem es einen vollständigen Kleister bildet, welcher auch nach dem Erkalten bestehen bleibt. Es schmilzt bei 150° C, nachdem schon bei 125° partielle Zersetzung eingetreten ist.

Kocht man die verschiedenen Cerebrine mit verdünnter Schwefelsäure, so werden sie gespalten. Es bildet sich einerseits eine reduzierende Substanz [1]), welche als Zucker [2]), und zwar als Galaktose [3]) erkannt worden ist, und andererseits ein fettähnlicher Körper, welchen GEOGHEGAN Cetylid genannt hat, und der beim Schmelzen mit Kalihydrat neben Methan und Wasserstoff Palmitinsäure liefert.

Bei der Oxydation mittels Salpetersäure in der Wärme entsteht aus dem Cerebrin ebenso wie aus Homocerebrin Stearinsäure [4]).

Die Existenz verschiedener aus dem Protagon durch Spaltung hervorgehender Cerebrine, welche man nach dem Vorschlage von THUDICHUM und KOSSEL zweckmäßig als „Cerebroside“ zusammenfaßt, sowie die Thatsache, daß die Protagonpräparate trotz größter Sorgfalt bei ihrer Darstellung häufig zu abweichenden analytischen Ergebnissen geführt haben, läßt darauf schließen, daß auch der als Protagon bezeichnete Körper keine chemische Einheit bildet, sondern als eine Gruppe nahe verwandter Stoffe zu betrachten ist.

Das Vorkommen dieser Protagone scheint nicht auf das Nervensystem beschränkt zu sein. Denn höchst wahrscheinlich ist das in der Leber gefundene Jekorin [5]) eine zu ihnen gehörende Verbindung, welche übrigens auch im Gehirn nachgewiesen wurde [6]).

Ebenso wie die Protagone sind auch ihre Spaltungsprodukte, die Cerebroside, außerhalb des Nervensystems gefunden worden, und zwar sowohl im Komplex der Protagone, als auch im freien Zustande, nämlich in der Milz [7]), im frischen und gestandenen Eiter, in der Adipocire, in Spermatozoen [8]) und in den Leukocyten [9]).

Ueber die Art der im Gehirn sich findenden Lecithine scheinen eingehende Untersuchungen nicht vorzuliegen. Bei der Spaltung

---

1) LIEBREICH, Virchow's Archiv, Bd. 39, 1867, S. 183. E. GEOGHEGAN, Ueber die Konstitution des Cerebrins, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 3, 1879, S. 332. E. PARKUS, a. a. O.

2) THUDICHUM, Journ. f. prakt. Chemie, Bd. 25, 1882, S. 23.

3) H. THIERFELDER, Ueber die Identität des Gehirnzuckers mit Galaktose, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 209.

4) Vgl. KOSSEL u. FREYTAG, a. a. O. S. 448—451.

5) E. DRECHSEL, Ueber einen neuen, schwefel- und phosphorhaltigen Bestandteil der Leber, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 33, 1886, S. 425.

6) BALDI, Einige Bemerkungen über die Verbreitung des Jekorins im tierischen Organismus, Du Bois' Arch., 1887, Suppl., S. 100.

7) F. HOPPE-SEYLER, Medicin.-chemische Untersuchungen, Berlin 1866—1871, S. 486.

8) KOSSEL u. FREYTAG, a. a. O. S. 453—456.

9) L. LILIENFELD, Zur Chemie der Leukocyten, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 476.

mittels Barytwasser liefern sie, neben Cholin und Glycerinphosphorsäure, Palmitin-, Stearin- und Oelsäure [1]).

Bemerkenswert ist ferner, daß nicht nur, wie bereits erwähnt wurde, Milchsäure, sondern auch die meisten anderen in Wasser löslichen Extraktivstoffe des Muskels im Gehirn gefunden worden sind. So hat man Kreatin [2]) aus dem Gehirn des Menschen und von Tauben dargestellt. Auch Harnsäure, Harnstoff, Xanthin, Hypoxanthin, Guanin und Adenin sind daselbst nachgewiesen. Kossel [3]) fand im menschlichen Gehirn an Nukleïnbasen ungefähr 0,027 Proz. der feuchten Gehirnsubstanz. Diese Basen kommen daselbst wohl kaum im freien Zustande vor, sondern sind Zerfallsprodukte der in den zelligen Elementen des Gehirns vorhandenen Kernnukleïne. Aus 50 Pfd. Ochsenhirn vermochte endlich W. Müller [4]) 10 g Inosit zu gewinnen.

Die Mineralstoffe des Gehirns betragen nach Geoghegan [5]), welcher die Marksubstanzen vor der Verbrennung sorgfältig extrahierte, um deren Phosphor nicht als Phosphorsäure in die Asche gelangen zu lassen, 0,29—0,7 Proz. der frischen Gehirnsubstanz. Sie bestehen aus Chlor, Phosphorsäure, Kohlensäure, Schwefelsäure, Eisen, Kalk, Magnesia, Kali und Natron.

Der Wassergehalt des Gehirns vom Menschen berechnet sich für die graue Substanz aus zahlreichen Analysen im Mittel auf 84 Proz. [6]), für die weiße auf 70 Proz., während die peripheren Nerven davon nur 67 Proz. enthalten [7]). Viel wasserreicher ist das embryonale Gehirn. Raske [8]) fand darin beim Rind nicht weniger als 91 Proz. Wasser.

Die quantitativen Bestimmungen der einzelnen Gehirnstoffe in der grauen und weißen Substanz können, soweit sie die organischen Stoffe betreffen, auf Exaktheit keinen Anspruch erheben.

Es ergiebt sich dies aus der Schwierigkeit, beide Substanzen vollkommen voneinander zu trennen, aus der leichten Zersetzbarkeit einzelner ihrer Komponenten, sowie aus der Gegenwart von Stoffen,

---

1) Thudichum, Grundzüge der anatomischen und klinischen Chemie, Berlin 1886, S. 36.

2) W. Müller, a. a. O. Städeler, Journ. f. prakt. Chemie, Bd. 72, 1857, S. 256 sowie Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 107, 1858, S. 314 und Bd. 116, 1860, S. 102.

3) Vgl. A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, Tabelle S. 8.

4) W. Müller, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 103, 1857, S. 141. Strecker, ebendas., Bd. 105, 1858, S. 316.

5) E. Geoghegan, Ueber die anorganischen Gehirnsalze, nebst einer Bestimmung des Nukleïns im Gehirn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1878, S. 335. Hier findet sich auch die ältere Litteratur.

6) Berechnet von W. Kühne nach den Analysen von v. Bibra, Birkner, Bourgoin u. Weissbach. Vgl. Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 311.

7) Die neuesten, hiermit übereinstimmenden Angaben finden sich bei Halliburton, Journ. of. Physiol., Bd. 15, 1893, S. 70.

8) Raske, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 342.

welche bisher der chemischen Untersuchung völlig entgangen sind. Die vorhandenen Analysen [1]) weichen daher denn auch ganz erheblich in ihren Resultaten voneinander ab. Es kann sich bei ihnen nur um Versuche handeln, über die Quantitätsverhältnisse einen ungefähren Ueberblick zu gewinnen.

Auf eine zahlenmäßige Mitteilung dieser Analysen kann daher in einem Lehrbuche wohl verzichtet werden. Soweit exakte Bestimmungen vorliegen, sind sie ohnedies bei den einzelnen Substanzen mitgeteilt worden.

Im allgemeinen hat sich indessen ergeben [2]), daß die graue Substanz des Gehirns getrocknet etwas mehr als zur Hälfte aus Eiweißstoffen besteht. In Aether lösliche Stoffe machen nur $^1/_4$ der ganzen Masse aus. Protagon enthält die graue Substanz sehr wenig. Die Hauptmasse der grauen Hirnsubstanz besteht also aus Wasser und Eiweißstoffen.

Die weiße Substanz zeigt eine ganz umgekehrte Verteilung der Stoffe. Die in Aether löslichen Verbindungen bilden hier viel mehr als die Hälfte der ganzen Trockenmasse, die Eiweißstoffe aber nur $^1/_4$ der ganzen Masse; auch Protagon enthält sie in großer Quantität.

Ferner ist bemerkenswert, daß die Gesamtasche der weißen Substanz nur 0,5 Proz. gegenüber 1,4 Proz. der grauen beträgt, was wohl zum Teil auf den größeren Wasser- und somit auch Kochsalzreichtum der grauen Substanz bezogen werden muß.

Endlich ist auch das Gehirn von Rindsembryonen analysiert worden. Die von Raske [3]) für dieses Gehirn gefundenen Zahlen stimmen, abgesehen von den in viel geringerer Menge vorhandenen Lecithinen, mit den von Petrowsky für die graue Substanz der erwachsenen Rinder gefundenen prozentischen Werten annähernd überein.

Dieser Befund kann indessen nicht auffallen, da beim Embryo ein Unterschied zwischen grauer und weißer Substanz nicht vorhanden ist [4]). Die Markscheiden entstehen erst in einem späteren Stadium der Entwickelung, ja nach den Untersuchungen Flechsig's zum größten Teil erst nach der Geburt.

Nun bilden aber die Markscheiden nicht allein anatomisch, sondern auch chemisch den eigentümlichen Charakter der weißen Substanz. Das embryonale Gehirn, welches dieser eigentümlichen Apparate entbehrt, steht daher auch chemisch der grauen Substanz sehr nahe.

---

1) D. Petrowsky, Zusammensetzung der grauen und weißen Substanz des Gehirns, Pflüger's Arch., Bd. 7, 1873, S. 367. Diese Analyse bezieht sich auf das Gehirn von Rindern, während die Analyse Baumstark's am Pferdegehirn ausgeführt wurde. Vgl. F. Baumstark, Ueber eine neue Methode, das Gehirn chemisch zu erforschen etc. (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 9, 1885, S. 187). Ferner J. Chevalier, Chemische Untersuchungen der Nervensubstanz (Ischiadicus vom Menschen), Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 10, 1886, S. 97.

2) Vgl. D. Petrowsky, a. a. O., sowie ferner Halliburton, Journ. of Physiol., Bd. 15, 1893, S. 90, u. Baumstark, a. a. O. S. 208.

3) K. Raske, Zur chemischen Kenntnis des Embryo, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 10, 1886, S. 340.

4) Schlossberger, Erster Versuch einer allgemeinen und vergleichenden Tierchemie, Leipzig 1858.

Wie bereits WITKOWSKY[1]) nachgewiesen hat, enthält dementsprechend auch das embryonale Gehirn kein Neurokeratin, dessen Auftreten vielmehr erst in dem Maße erfolgt, wie sich das Nervenmark entwickelt.

Aus der Untersuchung RASKE's ergiebt sich die analoge Erscheinung für das Protagon, welches im embryonalen Gehirn überhaupt nicht nachweisbar ist. Der Gehalt der weißen Substanz an dieser Verbindung ist, wie oben mitgeteilt wurde, ein beträchtlicher, während sie in der grauen Substanz nur spärlich sich vorfindet. Ja, nach HOPPE-SEYLER ist wahrscheinlich der geringe Protagongehalt, welcher bei der Analyse der grauen Substanz gefunden wurde, nur auf eine nicht zu vermeidende Beimengung von markhaltigen Fasern zu beziehen, so daß wir das Protagon als einen charakteristischen Bestandteil des Nervenmarks betrachten müßten. Dasselbe gilt wahrscheinlich auch für das Neurokeratin.

Die Befunde von RASKE und von WITKOWSKY haben also gezeigt, daß diese beiden Stoffe auch dem embryonalen nervösen Centralorgane fehlen, daß somit auch in dieser Beziehung eine vollkommene Analogie zwischen dem embryonalen Gehirn und der grauen Substanz besteht.

Auffallend ist der geringe Prozentgehalt des embryonalen Gehirns an Lecithinen, besonders, wenn man die von PETROWSKY in der grauen Substanz gefundenen Mengen damit vergleicht. Auch BAUMSTARK, welcher ürigens die Lecithinmengen in beiden Gehirnsubstanzen gleich fand, giebt dafür doch noch bedeutend größere Werte an als RASKE. Es bleibt somit vorläufig nur die Annahme, daß wir es hier mit einer eigentümlichen Ausbildung der zellig-nervösen Elemente zu thun haben, durch welche diese reich an Lecithin werden, und welche erst mit der späteren Entwickelung des Gehirns eintritt.

In den Ventrikeln des Gehirns, im Centralkanal des Rückenmarks sowie in den subarachnoidealen und subduralen Räumen beider Teile des Centralnervensystems sind geringe Mengen einer wasserklaren Flüssigkeit enthalten, welche von der gewöhnlichen Lymphe recht erheblich abweicht.

Normale Cerebrospinalflüssigkeit ist, wie es scheint, nur sehr selten zur Untersuchung gelangt. Jedenfalls ist dieselbe auffallend arm an festen Bestandteilen.

In der farblosen, schwach alkalischen, nicht gerinnenden Flüssigkeit, welche sich nach der chirurgischen Punktion eines Hirnventrikels bei einem sonst völlig gesunden Epileptiker nach außen entleerte, fand ich 0,97 Proz. Trockensubstanz und 0,78 Proz. Asche, so daß die Menge der organischen Verbindungen nur 0,19 Proz. betrug.

Ganz ähnliche quantitative Verhältnisse zwischen Wasser, Trockensubstanz und Asche haben sich für den Inhalt der Meningocele bei Spina bifida ergeben. HALLIBURTON[2]) fand in drei Fällen in der entleerten Flüssigkeit im Mittel 0,95 Proz. Trockensubstanz und 0,51

---

1) WITKOWSKY, Archiv f. Psychiatrie, Bd. 14, 1882, Heft 1.

2) HALLIBURTON, Vorläufige Mitteilung über die Albuminstoffe der Cerebrospinalflüssigkeit, Journal of Physiologie, Bd. 8, 1888, S. 14 sowie „Cerebrospinalflüssigkeit“, ebendas. Bd. 10, 1890, S. 232 und Bd. 12, 1891, S. 14.

bis 0,78 Proz. Asche. Nach diesem Forscher werden die in der Lösung vorhandenen geringen Eiweißmengen durch Magnesiumsulfat vollkommen ausgesalzt. Es handelt sich um bei 75° gerinnendes Serumglobulin, was auch Hoppe-Seyler [1]) bestätigt. Außerdem aber will Halliburton noch Albumosen und Pepton in dem Inhalte der Meningocele nachgewiesen haben. Doch wäre ein solcher Befund nur denkbar, falls es sich um völlig abgekapselte, dem Kreislauf entzogene Flüssigkeiten handelte. Im anderen Falle müßten die Albumosen und Peptone nach den allgemeinen Erfahrungen sehr bald mit dem Harn zur Ausscheidung gebracht werden. Jedenfalls würde das Auftreten von Albumosen und Peptonen auf abnorme Zersetzungsvorgänge in dem Inhalt der Meningocele hindeuten, wofür übrigens auch das von Halliburton behauptete Vorkommen von Brenzkatechin in derartigen Flüssigkeiten spricht.

Erheblich eiweißreicher als bei Spina bifida, ist die abnorme Cerebrospinalflüssigkeit bei Hydrocephalus. Dies erklärt sich aus dem Umstande, daß bei der chronischen Form dieser Krankheit sich der Ventrikelinhalt infolge der vorhandenen Blutstauung den pathologischen Transsudaten nähert, während derselbe bei der akuten Form, der tuberkulösen Meningitis, mehr oder weniger einem entzündlichen Exsudate gleichkommt.

Der chronische Hydrocephalus enthält nach Untersuchungen von C. Schmidt [2]) 1,32 bis 1,92 Proz. feste Stoffe und 0,78 bis 0,94 Proz. Asche. Der Eiweißgehalt dieser pathologischen Flüssigkeit kann demnach bis 1 Proz. betragen.

Im Anschluß an das Gehirn soll die chemische Zusammensetzung des Auges besprochen werden, weil deren wichtigster Teil, die lichtempfindende Retina, aus einer besonderen Anlage des primitiven Vorderhirns sich entwickelt. Im übrigen beteiligen sich an der Bildung des Augapfels noch andere Organsysteme, von denen das Ektoderm die Linse entstehen läßt, während aus dem Mesoderm die bindegewebigen Teile des Sehapparates, nämlich der Glaskörper, die gefäßführende Choroidea nebst der Iris und die Sclera mit der pelluciden Cornea hervorgehen.

Die Eiweißstoffe der lichtbrechenden Medien des Auges haben in neuerer Zeit eine sehr eingehende Untersuchung durch Mörner [3]) erfahren. Da in diesen Abhandlungen die sehr umfangreiche ältere Litteratur besprochen ist, scheint eine ausführliche Angabe derselben hier überflüssig.

---

1) Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie, 1881, S. 608.

2) Vgl. C. Schmidt, Charakteristik der epidemischen Cholera, Leipzig 1850, S. 135—138; vgl. ferner Hoppe-Seyler, Virchow's Arch., Bd. 16, 1859, S. 391.

3) C. Th. Mörner, Untersuchung der Proteinsubstanzen in den lichtbrechenden Medien des Auges, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 61—106, 213—232 und 233—256.

Als Untersuchungsmaterial wurden von Mörner mehr als 2000 völlig frische Rindsaugen verwendet.

Die Analyse der Linse hat ergeben, daß etwa die Hälfte ihrer Masse beim Schütteln mit Wasser oder verdünnter Kochsalzlösung leicht löslich ist, ohne daß ein Zerreiben des Gebildes notwendig wäre. Nach der vollkommenen Extraktion des löslichen Materials bleibt eine unlösliche, schimmernde Masse zurück, welche nach der mikroskopischen Untersuchung ausschließlich aus Linsenfasern oder aus Bruchstücken davon besteht. Sie giebt sämtliche Farbenreaktionen der echten Eiweißstoffe, besitzt deren elementare Zusammensetzung und spaltet beim Kochen mit Säuren kein reduzierendes Produkt ab. Vom Magensaft wird die Linsenfasersubstanz ohne Rückstand leicht aufgenommen. Mit Rücksicht auf ihre völlige Unlöslichkeit in neutralen Flüssigkeiten hat sie Mörner jenen Substanzen zugeteilt, welche von ihm als „Albumoïde“ (vergl. oben S. 49) bezeichnet worden sind. Vom Fibrin unterscheidet sich die Fasersubstanz der Linse, abgesehen von ihrer äußeren Beschaffenheit, besonders durch die leichte Löslichkeit in sehr verdünnten Mineralsäuren und fixen Alkalien (0,05 Proz. KOH), wobei offenbar eine Denaturierung erfolgt. Das beim Neutralisieren der Lösungen erhaltene Präcipitat ist ebenso wie die ursprüngliche Linsenfasersubstanz in Wasser und in neutralsalzhaltigen Flüssigkeiten ganz unlöslich, wird dagegen, von seiner Muttersubstanz abweichend, mit größter Leichtigkeit von verdünntem Ammoniak sowie von wenig Essigsäure aufgenommen. Bereitet man sich ferner aus dem Neutralisationspräcipitat eine äußerst schwach alkalisch reagierende Lösung, so wird dieselbe durch Sättigung mit Kochsalz vollständig gefällt. Dasselbe wird erreicht nicht nur beim Neutralisieren, sondern auch beim Einleiten von Kohlensäure in die alkalische Flüssigkeit. Erwärmt man endlich die alkalische Lösung allmählich, so scheidet sich der darin gelöste Eiweißkörper bei 50° C als Coagulum aus.

Die löslichen Proteïnsubstanzen der Linse gehören sämtlich den echten Eiweißkörpern an. Nukleïne oder Mucinsubstanzen finden sich in diesem Gebilde nicht. Sättigt man das wässerige Extrakt der Linse mit Magnesiumsulfat bei 30°, so erhält man eine ungemein starke, in Wasser leicht wieder lösliche Fällung. Das hiervon abgelaufene Filtrat dagegen giebt beim Aufkochen nur einen spärlichen Niederschlag. Hieraus ergiebt sich, daß bei weitem die Hauptmenge der löslichen Eiweißstoffe zur allgemeinen Gruppe der Globuline gehört[1]), während die Quantität des Albumins sehr gering ist. Sättigt man ferner die neutrale Eiweißlösung mit Kochsalz, so bleibt dieselbe klar. Hiernach wären die globulinartigen Eiweißstoffe der Linse speciell zu den Vitellinen (vergl. Teil I, S. 33) zu stellen. Indessen kann ihre neutrale salzhaltige Lösung unter keinen Umständen durch Verdünnung mit Wasser oder durch Dialyse gefällt werden. In diesem Punkte weichen also die löslichen Eiweißstoffe der Linse von allen bekannten Globulinsubstanzen im allgemeinen, die Vitelline mit eingerechnet, ab. Sie sind offenbar specifischer Natur. Durch Kohlensäure oder verdünnte Essigsäure werden sie teilweise wenigstens gefällt, um sich beim Zugeben von Neutralsalzen leicht und klar wieder aufzulösen.

---

1) Berzelius 1830.

Nähere Untersuchungen haben ergeben, daß die aus einem wäßrigen Linsenauszug mittels Essigsäure erhaltene Fällung aus einem Vitellin besteht, welches etwa nur 0,56 Proz. Schwefel enthält, der in seiner ganzen Menge fest gebunden ist, also durch Natronlauge und Bleiacetat nicht abgespalten werden kann. Dieses Vitellin ist namentlich in der äußeren Hälfte der Linsenmasse enthalten. Ein anderes Vitellin dagegen findet sich in deren innerem Teile, so daß es im Centrum der Linse so gut wie allein vorkommt. Diese Vitellinsubstanz enthält etwa 1,27 Proz. zum Teil durch Erwärmen mit Laugen abspaltbaren Schwefel.

Mörner unterscheidet daher die beiden Vitelline der Linse als α- und β-Krystallin, als deren elementare Zusammensetzung diejenige der einfachen Eiweißstoffe gefunden wurde.

Speciell zu bemerken ist, daß neutrale Lösungen des α-Krystallins durch Sättigung mit Magnesiumsulfat kaum getrübt werden, während bei 30° eine vollkommene Aussalzung erfolgt. Durch Einleiten von Kohlensäure wird die gelöste Substanz absolut gefällt, ohne daß durch einen Ueberschuß von Kohlensäure wieder Lösung eintritt. Dagegen entsteht aus der kohlensäurehaltigen trüben Flüssigkeit sogleich eine klare Lösung auf Zusatz von Neutralsalzen. Die Koagulationstemperatur des α-Krystallins liegt ungefähr bei 72° C.

Das β-Krystallin unterscheidet sich vom α-Krystallin, abgesehen von seiner großen, zum Teil mittels Natronlauge abspaltbaren Schwefelmenge, namentlich durch die stets unvollkommen bleibende Fällung beim Einleiten von Kohlensäure oder beim Zugeben von verdünnter Essigsäure zu seiner neutralen Lösung. Die Hauptmenge des β-Krystallins bleibt hierbei unausgefällt.

Die Menge des außer den beiden Krystallinen in der Linse vorkommenden Albuminstoffes ist sehr gering. Sie beträgt nicht einmal 1 Proz. der Totalmenge der löslichen Eiweißkörper. Wahrscheinlich handelt es sich um Serumalbumin.

Nach den Befunden von Mörner verteilen sich die löslichen und unlöslichen Eiweißstoffe in der Linsenmasse in der Weise, daß die Menge des unlöslichen Albumoids von außen nach innen zunimmt, während die Quantität der löslichen Eiweißstoffe von außen nach innen geringer wird.

Vergleicht man die Linse, mit Rücksicht auf ihre Entstehung aus dem Epithel, mit der äußeren Haut, so würde dem Albumoid das Keratin in Bezug auf die Unlöslichkeit in neutralen Flüssigkeiten entsprechen. Wie die Epidermiszellen sich mit zunehmendem Alter in Keratin verwandeln, aus welchem die äußeren Zelllagen der Haut ausschließlich bestehen, ebenso nimmt auch der Gehalt der Linsenfasern an unlöslichem Albumoid mit steigendem Alter zu, so daß die älteren Linsenfasern, die den Kern der Linse bilden, überaus mehr unlösliche Substanzen enthalten als die jüngeren, welche die äußeren Schichten der ausgewachsenen Linse oder sämtliche Linsenschichten des jungen Tieres bilden.

Mörner macht darauf aufmerksam, daß möglicherweise der senile Katarakt auf eine zu weitgehende Albumoidwandelung der Linsenfasern aufzufassen ist, indem die Linse nach Verlust der löslichen Eiweißkörper die Lichtstrahlen nicht mehr in ausreichendem Grade durchzulassen vermag. Thatsächlich scheint die Menge der löslichen Eiweißstoffe gegenüber den unlöslichen relativ vermindert zu

sein[1]). Daß wirkliches Keratin niemals in der kataraktösen Linse auftritt, ist durch die älteren Untersuchungen von KNIES[2]) erwiesen.

Die frische Linse enthält nach den Bestimmungen von BERZELIUS[3]) und LAPTSCHINSKY[4]) ungefähr

63,50	Proz.	Wasser und
36,50	„	feste Stoffe, von diesen sind etwa
35	„	Eiweißsubstanzen, und zwar[5])
17	„	unlösliches Albumoid,
11	„	β-Krystallin,
6,8	„	α-Krystallin,
0,2	„	Albumin.

Außerdem finden sich in der frischen Linsensubstanz:

0,29	Proz.	Fett,
0,23	„	Lecithine,
0,22	„	Cholestearin und
0,8	„	Salze.

Die Salze enthalten neben wenig Calciumphosphat[6]) und einer entsprechenden Menge Kochsalz vorwiegend lösliche, alkalisch reagierende Salze, so daß die wäßrigen Auszüge der Linsensubstanz rotes Lakmuspapier blau färben.

Das Cholestearin sowie die Lecithine scheinen beim senilen Katarakt der Linse erheblich an Menge zuzunehmen. Dasselbe gilt im geringeren Grade auch für die anorganischen Salze, während nicht nur die Quantität der löslichen Proteïnstoffe, sondern auch der Gesamteiweißgehalt abnehmen soll[7]). Ob endlich eine Aenderung des Wassergehaltes eintritt, läßt sich aus den widersprechenden Angaben zur Zeit nicht entscheiden[8]).

Die Linsenkapsel besteht keineswegs aus Bindegewebe, mit dem sie die äußeren physikalischen Eigenschaften teilt. Hierauf hat zuerst CHITTENDEN[9]) hingewiesen, welcher feststellte, daß diese Membran beim Digerieren mit Pankreassaft direkt und vollkommen gelöst wird, was beim Bindegewebe nicht der Fall ist (vergl. Teil I, S. 204).

Zieht man die rein präparierten Linsenkapselmembranen bei

---

1) Vgl. A. CAHN, Zur physiologischen und pathologischen Chemie des Auges, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 230.

2) KNIES, Zur Chemie der Altersveränderungen der Linse, Untersuchungen aus dem physiologischen Institute der Universität Heidelberg, Bd. 1, 1878, S. 114.

3) BERZELIUS 1830.

4) LAPTSCHINSKY, Ein Beitrag zur Chemie des Linsengewebes, Pflüger's Arch., Bd. 13, 1876, S. 631.

5) Vgl. MÖRNER, a. a. O. S. 103.

6) Vgl. auch MÖRNER, a. a. O. S. 78.

7) Vgl. A. CAHN, a. a. O. S. 227—231 sowie O. JACOBSEN, Klin. Monatsblatt f. Augenheilkunde, Bd. 15, S. 313.

8) Vgl. O. JACOBSEN, a. a. O. sowie DEUTSCHMANN, Untersuchungen aus dem physiol. Institut zu Heidelberg, Bd. 1, 1878, S. 114.

9) CHITTENDEN, Zur Histochemie der Membranae propriae und der Glashäute, Untersuch. aus dem physiolog. Institute d. Universität Heidelberg, Bd. 3, 1880, S. 188 sowie MÖRNER, a. a. O. S. 243.

Zimmertemperatur mit 0,1 Proz. Kalilauge aus, so gehen unter Albuminatbildung geringe Mengen eines darin enthaltenen einfachen Eiweißkörpers in Lösung, welcher durch mehrfach wiederholtes Extrahieren vollkommen ausgelaugt werden kann. Nach dem Auswaschen des Alkalis mit Wasser zeigen die Membranen sich äußerlich in keiner Weise verändert. Sie geben alle Farbenreaktionen der Eiweißkörper in ausgesprochener Weise, auch die MILLON'sche Probe, sowie die Schwarzfärbung beim Erwärmen mit Bleiacetat und Natronlauge, welche bekanntlich dem Bindegewebe nicht zukommen. Ferner ist die membranbildende Substanz bei gewöhnlicher Temperatur gegen Wasser, Salzlösungen, sowie gegen hinreichend verdünnte Säuren oder Alkalien ganz indifferent, löst sich aber in allen diesen Flüssigkeiten beim Kochen [1]) unter Bildung leicht löslicher Produkte. Die so erhaltenen neutralen oder neutralisierten Lösungen gelatinieren nicht, selbst nicht bei starker Konzentration.

Beim Auflösen durch Erwärmen mit Salzsäure wird die Grundsubstanz der Linsenkapsel unter Abspaltung eines Stoffes zerlegt, welcher alkalische Kupferlösung kräftig reduziert. Demnach muß diese Grundsubstanz zu den Glykoproteïden gezählt werden. Sie scheint ein unlösliches Mukoïd zu sein, wofür schließlich auch ihr verhältnismäßig geringer Stickstoff- und Schwefelgehalt (14,1 bezw. 0,83 Proz.) spricht. MÖRNER bezeichnet sie nach ihrem Vorkommen speciell als ein „Membranin".

Einen weiteren Repräsentanten dieser „Membranine" bildet die Grundsubstanz der DESCEMET'schen Haut, welche als leicht isolierbare Kutikularbildung die hintere Begrenzung der Cornea vorstellt. Nach dem völligen Extrahieren eines in sehr verdünnter Kalilauge leicht löslichen Eiweißstoffes verhält sich die rückständige Membran in vieler Beziehung der Linsenkapselgrundsubstanz gleich. Besonders in der Bildung einer reduzierenden Substanz beim Kochen mit verdünnter Salzsäure und in dem geringen Schwefelgehalt stimmt sie mit dieser überein. Die Verdaulichkeit der DESCEMET'schen Haut in alkalischem Pankreassaft wurde schon von EWALD und KÜHNE [2]) sowie von SASSE [3]) festgestellt. Indessen unterscheidet sich die Grundsubstanz derselben von derjenigen der Linsenkapsel durch die völlige Unlöslichkeit in siedendem Wasser [4]), selbst bei tagelanger Einwirkung. Erst gespannte Wasserdämpfe bringen die Membran in Lösung. Auch gegen die Einwirkung von Säuren und Alkalien erweist sich die Grundsubstanz der DESCEMET'schen Haut erheblich widerstandsfähiger als diejenige der Linsenkapsel.

Abgesehen von der ohne weiteres isolierbaren DESCEMET'schen Membran, läßt sich noch weiter die vor ihr liegende eigentliche Hornhaut ohne Schwierigkeit in zwei anatomisch scharf getrennte Teile zerlegen, welche den genetischen Verhältnissen entsprechen, indem die vordere

1) Vgl. die älteren Angaben von STRAHL, Archiv. f. physiologische Heilkunde, 1852, S. 332.

2) EWALD und KÜHNE, Die Verdauung als histologische Methode, Verhandlungen des naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, Bd. 1, 1877.

3) SASSE, Zur Chemie der DESCEMET'schen Membran, Untersuchungen aus dem physiologischen Institut der Universität Heidelberg, Bd. 2, 1887, S. 433. Vergl. auch MÖRNER, a. a. O. S. 243.

4) Vergl. SASSE, a. a. O. sowie MÖRNER, a. a. O. S. 244.

Begrenzung der eigentlichen Grundsubstanz der Cornea von einem Epithellager nebst Basalmembran gebildet wird, die sich als Conjunctiva corneae von dem äußeren Integument ableitet.

Der Hornhautgrundsubstanz wurde lange Zeit, namentlich auf Grund einer Angabe von JOHANNES MÜLLER [1]), eine knorpelartige Struktur zugesprochen. Erst MOROCHOWETZ [2]) hat gezeigt, daß die Cornea sich chemisch mehr dem gewöhnlichen Bindegewebe nähert. Sie besteht im wesentlichen aus zwei Proteïnsubstanzen, nämlich aus gewöhnlichem Kollagen, welches das histologisch nachweisbare dichte Netzwerk äußerst feiner Fibrillen bildet und aus einem Mukoïd [3]), welches in einer konzentrierten Lösung das fibrilläre Netzwerk durchtränkt. Das Kollagen ist an Menge weit überwiegend und bildet nach den Befunden von MÖRNER rund $^4/_5$ der ganzen Grundsubstanz.

Das „Corneamukoïd" gewinnt man durch 2—3-tägige Extraktion der zerkleinerten Hornhautgrundsubstanz mittels äußerst verdünnter Kalilauge oder Ammoniak. Man erhält dann ein klares, dünnflüssiges Extrakt ohne fadenziehende Beschaffenheit, aus welchem sich das Corneamukoïd beim Zusatz von Essigsäure als feinflockige Fällung ausscheidet, welche sich allmählich als kompakte Masse zu Boden setzt. Die ausgewaschene Fällung giebt, in destilliertes Wasser verbracht, beim vorsichtigen Zusatz von wenig Alkali eine klare, neutral reagierende Flüssigkeit, die sämtliche Eigenschaften und Reaktionen der Lösungen des gewöhnlichen Mucins besitzt, namentlich auch beim Kochen mit verdünnter Salzsäure eine reduzierende Substanz abspaltet. Nur die schleimige und fadenziehende Beschaffenheit der echten Mucinsubstanzen fehlt der neutralen Lösung des Corneamukoïds vollkommen, was in erster Linie dazu Veranlassung giebt, es nicht den typischen Mucinen, sondern vielmehr den Mukoïden anzureihen. Ferner aber stimmt auch seine elementare Zusammensetzung insofern nicht mit den echten Mucinen überein, als das Corneamukoïd bedeutend mehr Schwefel als die Mucine enthält. Es besitzt davon etwa 2 Proz., der zum Teil locker gebunden ist, so daß die Substanz beim Erwärmen mit Natronlauge und Bleiacetat sich schwarz färbt. Das Corneamukoïd muß demnach für einen der Hornhautgrundsubstanz eigentümlichen Bestandteil gehalten werden.

Das Epithellager der Hornhaut enthält keine Nukleïne, dagegen zwei Globulinsubstanzen, von denen die eine sehr reichlich vorhanden und wahrscheinlich mit Paraglobulin identisch ist, während die andere nur in äußerst geringer Menge vorkommt. Letztere besitzt gegen Fällungs- und Lösungsmittel etwa die Eigenschaften des Myosins. Ob sie aber damit identisch ist, läßt sich wegen ihrer geringen Menge vorläufig nicht entscheiden [4]).

In der gesamten Hornhaut des Rindes finden sich im frischen

---

1) JOHANNES MÜLLER, Ueber die Struktur und die chemischen Eigenschaften der tierischen Bestandteile der Knorpel und Knochen, Annal. der Physik und Chemie, Bd. 38, 1836, S. 295.

2) v. MOROCHOWETZ, Zur Histochemie des Bindegewebes, Verhandl. des naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, N. F. Bd. 1, 1877.

3) Ueber die speciellen Eigenschaften des Corneamukoïds vergl. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 216.

4) Vergl. MÖRNER, a. a. O. S. 229—232.

Zustande etwa 76 Proz. Wasser und 24 Proz. feste Substanzen, von denen annähernd 1 Proz. anorganischer Natur ist [1]).

Die Sclera ist ebenfalls bindegewebiger Natur, was sich schon aus ihrem engen anatomischen Zusammenhange mit der Cornea vermuten läßt. Durch Anwendung desselben Verfahrens, wie bei der Untersuchung der Hornhaut, läßt sich auch die Sclera in zwei Bestandteile zerlegen, nämlich in eine Mukoïdsubstanz, die qualitativ keine Abweichung vom Corneamukoïd zeigt, und in typisches Kollagen. Indessen sind hier beide Bestandteile nicht in demselben Verhältnis vertreten, wie in der Cornea, indem das Mukoïd in der Sclera in erheblich geringerer Menge vorkommt, so daß die kollagene Substanz ungefähr $^7/_8$ des Ganzen ausmacht [2]).

Das Gewebe des Glaskörpers (Corpus vitreum) gehört dem gallertigen Bindegewebe (vergl. oben S. 44) an. Es besteht aus einer klaren alkalischen Flüssigkeit, welche in ein Fachgerüst subtiler Häutchen eingeschlossen ist, die aus Kollagen bestehen. Diese kollagenen Membranen machen im trockenen Zustande nur einen sehr geringen Bruchteil, höchstens 0,03 Proz., vom Gewicht des Glaskörpers aus [3]).

Zerschneidet man den Glaskörper mit der Scheere oder treibt ihn durch ein Sieb, so erhält man als eine gut filtrierbare, nicht fadenziehende Flüssigkeit den Humor vitreus oder die Glasflüssigkeit. Dieselbe enthält etwa 0,1 Proz. koagulierbares Eiweiß (Serumalbumin und Serumglobulin) [4]) und etwa ebensoviel einer Proteïnsubstanz, welche nach dem Verdünnen der Lösung mit dem 2—3-fachen Volumen Wasser durch Essigsäure gefällt und durch wiederholtes Auflösen in schwacher Lauge mit nachfolgender Wiederfällung gereinigt werden kann. Durch Kochen mit verdünnter Salzsäure entsteht aus derselben neben Pepton ein alkalische Kupferlösung reduzierendes Spaltungsprodukt. Hierdurch, sowie mit Berücksichtigung der übrigen chemischen und physikalischen Eigenschaften der aus der Glasflüssigkeit durch Essigsäure fällbaren Substanz ist nachgewiesen, daß sie den Mukoïden zugehört. Mörner bezeichnet sie als „Hyalomukoïd“, weil dasselbe mit keinem der übrigen bekannten Mukoïde eine so große Uebereinstimmung zeigt, daß man an eine Identität mit demselben denken könnte. Besonders unterscheidet sich das Hyalomukoïd von seinem einzigen Verwandten in den lichtbrechenden Medien des Auges, dem Corneamukoïd, durch einen weit niedrigeren Schwefelgehalt (1,19 : 2,07 Proz.).

---

1) Vergl. His, Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der Cornea, Basel 1856.

2) Mörner, a. a. O. S. 228.

3) Lohmeier, Beiträge zur Histologie und Aetiologie der erworbenen Linsenstare, Zeitschr. f. rationelle Medizin, N. F. Bd. 5, 1854, S. 56. A. Cahn, Zur physiologischen und pathologischen Chemie des Auges, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 227.

4) Ueber die Eiweißkörper der Glaskörperflüssigkeit vergl. besonders: Mörner, a. a. O. S. 245—254. Hier finden sich die älteren Arbeiten von Berzelius (1830), Frerichs, Virchow, Lohmeier, Ciaccio, Schwalbe, Dogiel, Deutschmann, Portes, Cahn und Giacosa angeführt und besprochen. Vergl. auch R. A. Young, Journ. of Physiology, Bd. 16, 1894, S. 325.

Außer den genannten Eiweißstoffen und den gewöhnlichen Salzen der tierischen Flüssigkeiten sind in der Glasflüssigkeit auch geringe Mengen von Harnstoff (0,05 Proz.), Traubenzucker und von fleischmilchsauren Salzen nachgewiesen worden[1]).

Die Menge der festen Stoffe beträgt in der Glasflüssigkeit des Schafauges nach Bestimmungen von Young[2]) im Mittel 1,1 Proz., während die Quantität der anorganischen Salze 0,82 Proz. ausmacht, so daß für die organischen Stoffe 0,28 Proz. übrig bleiben.

Das sehr eiweißarme Kammerwasser (Humor aqueus) dürfte in seiner Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit sehr nahe kommen. Die alkalisch reagierende Flüssigkeit enthält nach den Befunden von Cahn[3]) etwa 0,08 Proz. koagulierbarer Eiweißstoffe, welche etwa zu gleichen Mengen aus Serumalbumin und Serumglobulin bestehen. Die Gesamtmenge der festen Stoffe beträgt im Kammerwasser etwa 1,2 Proz., diejenige der Aschenbestandteile allein etwa 1 Proz.[4]), so daß für die organischen Substanzen, zu denen außer Eiweiß auch Harnstoff, Traubenzucker und anscheinend auch Fleischmilchsäure gehören[5]), nur etwas über 0,2 Proz. übrig bleiben.

Die Retina ist die Endausbreitung des Nervus opticus. Ontogenetisch aber ist sie in ihren wesentlichen Bestandteilen als ein stark modifizierter Abkömmling der grauen Gehirnsubstanz zu betrachten. Die Retina besteht morphologisch aus feinen Nervenfasern, welche ein kompliziertes Stützgewebe durchdringen, um in dem lichtempfindenden Sehepithel, der sogenannten Stäbchen- und Zapfenschicht zu endigen. Daher ergiebt auch die chemische Analyse der Gesamtnetzhaut Resultate, welche einem nervösen und gleichzeitig epithelialen Gebilde entsprechen. Es finden sich neben viel Proteïnsubstanzen auch reichlich „Myelinstoffe“ (vergl. S. 66).

Wie die graue Substanz des Gehirns, so reagiert auch die isolierte Retina in völlig frischem Zustande, wenn sie von der Glaskörperflüssigkeit gereinigt ist, deutlich sauer[6]), wird aber beim Liegen

---

1) Vergl. besonders W. Pautz, Beiträge zum Chemismus des Glaskörpers und des Humor aqueus, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 13, 1895, S. 212. Hier finden sich die zahlreichen Angaben älterer Autoren zusammengestellt, von denen Millon sowie Wöhler den Harnstoff, Jesner den Traubenzucker in der Glaskörperflüssigkeit auffanden.

2) R. A. Young, Die Grundsubstanz des Bindegewebes, Journ. of Physiol., Bd. 16, 1894, S. 325.

3) Vergl. A. Cahn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 224—226. Etwas mehr Eiweiß fand Deutschmann, Fortgesetzte Untersuchungen zur Pathogenese der Katarakte, Arch. f. Ophthalmologie, Bd. 25, 1879, S. 211. Erheblich niedrigere Angaben dagegen machen Lohmeier, Beiträge zur Histologie und Aetiologie der erworbenen Linsenstare, Zeitschr. f. rat. Med., N. F. Bd. 5, 1854, S. 56, sowie v. Jäger, Ueber die Einstellungen des dioptrischen Apparates, Wien 1861.

4) A. Cahn, a. a. O. S. 226.

5) Vergl. W. Pautz, a. a. O. Hier findet sich die gesamte ältere Litteratur zusammengestellt.

6) Chodin, Ueber die chemische Reaktion der Netzhaut und des Sehnerven, Sitzungsber. d. Wiener Akad., 1877, S. 121. Vergl. auch A. Cahn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 214.

schnell alkalisch. Im Leben ist die Netzhaut durchsichtig, erscheint aber nach dem Tode infolge eines Gerinnungsvorganges bald trübe. Durch Behandlung mit 10-proz. Kochsalzlösung kann diese Totenstarre der Retina wieder aufgehoben werden [1]).

Cahn [2]) fand bei der Untersuchung von Netzhäuten des Rindes, Pferdes und Schweines etwa

86 —90	Proz.	Wasser,
4 —6	„	lösliche Eiweißstoffe,
1,3 —1,7	„	unlösliche Proteïnsubstanzen,
0,05—0,5	„	Fett,
1 —2,9	„	Lecithine,
0,3 —0,8	„	Cholestearin,
0,8 —1,1	„	Salze.

Die Hauptmasse der trockenen Netzhaut wird demnach von Eiweißstoffen gebildet, welche sich durch verdünnte Kochsalzlösung extrahieren lassen. Das schwach alkalisch reagierende Filtrat enthält vorwiegend durch Wasser fällbare globulinartige Körper, von denen der eine mit Myosin identisch zu sein scheint, da er bei etwa 55° koaguliert. Ferner finden sich in der salzhaltigen Flüssigkeit ein bei etwa 70° koagulierender und ein anderer, schon bei 47° gerinnender Eiweißstoff. Endlich fällt Essigsäure eine Proteïnsubstanz, die sich in Mineralsäuren löst und durch Verdünnung mit Wasser aus dieser Lösung wieder gefällt werden kann. Diese Angaben über die löslichen Eiweißstoffe sind also fast dieselben, wie sie über diejenigen des Gehirns vorliegen. Cahn vermochte übrigens diese Uebereinstimmung auch durch einen Vergleich der Koagulationspunkte von Gehirn-, Ischiadicus- und Netzhautauszügen noch zu bestätigen.

Die in kochsalzhaltigem warmem Wasser unlöslichen Proteïnsubstanzen gehen aus den mit kochendem Alkohol ausgezogenen Netzhäuten beim Erhitzen mit Wasser in zugeschmolzenen Glasröhren in Lösung. Sie bestehen aus unbekannten, bei dieser Operation offenbar in Albumosen zerfallenden Stoffen, ferner wahrscheinlich aus Kollagen und einem typischen Mucin, woraus sich schließen läßt, daß das Stützgewebe der Retina im wesentlichen aus gewöhnlichem Bindegewebe besteht.

Das aus der Retina extrahierte Fett stammt vermutlich hauptsächlich aus ihren feinen markhaltigen Nervenfasern, denn die graue Substanz des Gehirns ist fast fettfrei, so daß dies wohl auch vom Sehepithel angenommen werden kann.

Der hohe Lecithingehalt der Retina ist etwa derselbe, wie in der grauen Hirnrinde. Die letztere enthält dagegen wesentlich mehr Cholestearin als die Retina. Auch die als Zersetzungsprodukte des Protagons bekannten Cerebrine sind aus der Netzhaut durch Extrahieren mit heißem Alkohol zu gewinneu, doch in erheblich geringerer Menge als aus dem Gehirn.

Die anorganischen Salze der Netzhaut sind vorwiegend in Wasser löslich. Auffallend ist die große Menge von Natriumphosphat, während das Kalium zurücktritt.

---

1) Vergl. Ayres, Untersuchungen aus dem physiolog. Institut der Universität Heidelberg, Bd. 2, 1879, S. 445.

2) A. Cahn, a. a. O. S. 215 u. ff.

Außer den genannten Stoffen enthält die Retina vieler Tiere nach der Entdeckung von Boll [1]) einen roten Farbstoff, welcher nach der Herausnahme des Auges durch die Einwirkung des Lichtes schnell zum Verschwinden gebracht wird. Indessen gelang es erst Kühne [2]) dieses Pigment, welches von ihm als „Sehpurpur“ oder Rhodopsin bezeichnet wird, neben anderen Stoffen durch eine wäßrige Lösung von gallensauren Salzen aus der frischen Netzhaut zu extrahieren. Sowohl die Präparation der Netzhäute, als auch die Herstellung und Filtration des Auszuges muß in der Dunkelkammer bei Natriumlicht geschehen. Denn die sehpurpurhaltige Flüssigkeit wird ebenso durch Tageslicht gebleicht, wie die roten Netzhäute selbst, während gelbes Licht nur sehr langsam darauf einwirkt. Läßt man ferner auf das atropinisierte Auge eines längere Zeit in der Dunkelkammer gehaltenen Kaninchens während einiger Minuten das Tageslicht durch ein unterbrochenes Fenster einwirken und fixiert dann auf der Retina den noch vorhandenen roten Farbstoff durch eine 4-proz. Alaunlösung, so erhält man auf der toten Netzhaut längere Zett haltbare rote Bilder (Optogramme), welche der Form des Fensterkreuzes entsprechen, während die umliegenden Partien der Retina gebleicht sind.

Die hiernach nahe liegende Annahme, daß im Sehpurpur eine Substanz gefunden sei, durch deren photochemische Zersetzung ein Reiz im Sehepithel ausgelöst werde, der von der zugehörigen Opticusfaser zum psychooptischen Centrum des Großhirns geleitet, dort als Lichteindruck empfunden werde, hat sich indessen nicht bestätigt. Kühne hat nämlich gezeigt, daß der Sehpurpur nur in den äußeren Teilen der Netzhautstäbchen zu finden ist, während die Zapfen davon frei bleiben, so daß gerade die nur aus Zapfen bestehende Macula lutea, die Stelle des deutlichsten Sehens, gar keinen Sehpurpur enthält. Ferner findet sich der in den Stäbchen haftende Sehpurpur nicht einmal bei allen Tieren. Denn manche Vögel, namentlich die Hühner und Tauben, ferner gewisse Reptilien, z. B. das Chamäleon, lassen den Farbstoff gänzlich vermissen. Gewissen Nachttieren, wie einigen Fledermäusen, fehlt der Sehpurpur. Andere, wie die Eulen, besitzen ihn. Dasselbe gilt für die Tiefseefische, so daß auch die Annahme, das Vorkommen dieses Pigmentes stehe mit den Lebensgewohnheiten der verschiedenen Tiere im Zusammenhang, hinfällig wird. Kühne nimmt daher an, daß in jeder Netzhaut mehrere Sehstoffe existieren, von denen einer der Sehpurpur sei. Weil nun dieser Körper gerade farbig ist, so können wir an ihm die photochemischen Vorgänge wahrnehmen, während uns die Veränderungen der anderen farblosen Sehstoffe bei der Einwirkung des Lichtes entgehen [3]).

Der durch die Belichtung eines lebenden Auges zersetzte Seh-

---

1) Boll, Monatshefte der Berliner Akademie, November 1876.

2) Vergl. W. Kühne, Centralbl. f. die med. Wissensch., 1877, S. 194, ferner W. Kühne und dessen Schüler Ewald, Ayres, Mays in den „Untersuchungen aus dem physiologischen Institut der Universität Heidelberg“, Bd. 1, 1878 und Bd. 2, 1879. Ueber die Reinigung und Konservierung des Sehpurpurs vergl. die neuere Abhandlung von W. Kühne, Zur Darstellung des Sehpurpurs, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 14, 1896, S. 21.

3) Vergl. auch A. König, Ueber den menschlichen Sehpurpur und seine Bedeutung für das Sehen, Sitzungsber. d. Berliner Akad., Bd. 30, 1894, S. 577.

purpur wird nach einiger Zeit wieder regeneriert, wenn man das betreffende Tier im Dunkeln hält. Doch ist zur vollständigen Wiederherstellung des Sehpurpurs die Verbindung der Stäbchen-Zapfenschicht mit der dahinter liegenden, an der Choroïdea haftenden Pigmentepithelschicht erforderlich, von wo aus offenbar die zur Regeneration des Rhodopsins erforderlichen Stoffe in das Sehepithel einwandern, was sich durch teilweise operative Ablösung der Pigmentschicht hat feststellen lassen. Vor dem Wiederauftreten des Sehpurpurs findet sich in der Netzhaut ein gelber Farbstoff, das sogen. „Xanthopsin" oder „Sehgelb". Durch Vergiftung mit Pilocarpin wird die Regeneration des Rhodopsins erheblich beschleunigt [1]).

Ueber die chemische Natur des Sehpurpurs lassen sich nicht einmal Vermutungen hegen. Der Farbstoff ist nicht diffusibel und dementsprechend aussalzbar durch Ammonium- und Magnesiumsulfat. Er wird zerstört durch die Einwirkung von Alkohol, Aether, Chloroform, freien Säuren und Alkalilaugen, ferner durch einfaches Erwärmen, und zwar momentan bei 76° C. Dagegen ist er gegen Ammoniak und Alkalikarbonate beständig, ebenso gegen die Pankreasverdauung und Fäulnis. Reduktionsmittel verändern ihn nicht. Desgleichen zeigt der Sehpurpur gegen die meisten Oxydationsmittel, wie Ozon, Wasserstoffsuperoxyd und Eisenchlorid, eine auffallende Widerstandsfähigkeit, doch vermag ihn Osmiumsäure sowie Kaliumpermanganat zu zerstören [2]). Charakteristische Absorptionsstreifen kommen dem Rhodopsin nicht zu. Es zeigt nur eine Verdunkelung des Gesichtsfeldes zwischen D und G, besonders bei E, so daß auch hierdurch keine Andeutung über die chemische Stellung dieses Pigmentes unter den tierischen Farbstoffen gegeben ist.

Als spezielle Bestandteile der den Sehpurpur enthaltenden und mit Neurokeratinscheiden versehenen Stäbchenaußenglieder der Retina werden Protagon und Verbindungen von Lecithinen mit Vitellin, sog. Lecithalbumine, aufgeführt [3]). Dieses Gemenge, welches sich gegen Lösungsmittel, sowie namentlich gegen Wasser und gegen Osmiumsäure sehr ähnlich, aber doch nicht völlig wie das Nervenmark (Myelin) verhält, wird von KÜHNE als „Myeloïd" bezeichnet.

Die hinter der Stäbchen-Zapfenschicht liegende und an die Choroïdea grenzende Zone hexagonaler Epithelzellen enthält neben Myeloïd und einem, wenigstens bei vielen Tieren vorkommenden gelben Lipochrom [4]), das sogenannte Lipochrin, ein schwarzes Pigment in Form stäbchenförmiger Körnchen [5]), das sogenannte „Fuscin".

---

1) Vergl. AYRES und KÜHNE, Ueber Regeneration des Sehpurpurs beim Säugetiere, Untersuchungen aus dem physiologischen Institut der Universität Heidelberg, Bd. 2, 1879. H. DRESER, Zur Chemie der Netzhautstäbchen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 4, 1886, S. 30.

2) H. DRESER, a. a. O. S. 26.

3) H. DRESER, a. a. O. S. 35—38.

4) Vergl. W. KÜHNE in Hermann's Handbuch der Physiologie, Bd. 3, 1879, S. 235.

5) ROSOW, Arch. f. Ophthalmol., Bd. 9, 1863, III, S. 63. W. KÜHNE, Untersuchungen aus dem physiologischen Institut zu Heidelberg, Bd. 2, 1879, S. 112. K. MAYS, ebendas., S. 324. W. KÜHNE, Hermann's Handbuch der Physiologie, Bd. 3, 1879, S. 251.

Dieser Farbstoff scheint mit dem dunkeln Pigment der Choroïdea identisch zu sein. Er gehört offenbar in die Kategorie jener Farbstoffe, welche als Melanine bezeichnet werden, und die in der Haut der Neger, in den Haaren, sowie unter pathologischen Verhältnissen im Blut und besonders in den melanotischen Geschwülsten vorkommen, um von da aus in den Harn überzugehen.

Die Abstammung des Fuscins aus dem Blutfarbstoff scheint sicher gestellt zu sein, besonders seitdem bekannt ist, daß sich bei der embryonalen Entwicklung des Auges die erste Entstehung des braunschwarzen Pigments an das Auftreten der Blutgefäße knüpft [1]). Ferner spricht hierfür der Stickstoff [2]) und der Eisengehalt [3]) des Fuscins, welches nach der Angabe von Kühne entweder durch tryptische Verdauung, oder durch Behandlung der Pigmentepithelschicht mit einer Lösung von gallensauren Alkalien mit nachfolgendem Centrifugieren, wobei sich das Pigment gut absetzt, rein gewonnen werden kann. Das Fuscin löst sich in starken Laugen und konzentrierter Schwefelsäure. Aus den vorhandenen, sehr differierenden Analysen berechnet sich seine Zusammensetzung im Mittel auf 57,5 Proz. C, 5,2 Proz. H, 11,6 Proz. N und 0,25 Proz. Fe.

Während bei den Säugern die Zapfen des Sehepithels ganz farblos sind, enthält bei den Vögeln jedes Zapfeninnenglied einen farbigen Oeltropfen, und zwar so, daß auf jeder Netzhaut ein Teil der Fettkügelchen grün, ein anderer gelb und ein weiterer Anteil rot gefärbt ist. Diese Färbungen ändern sich auch durch starke Belichtung der Augen eines lebenden Tieres nicht.

Wie sich vermuten ließ, gehören die in Rede stehenden Farbstoffe zu den Lipochromen. Sie sind besonders von Kühne und Ayres [4]) untersucht und Chromophane genannt worden.

Die Pigmente lassen sich aus den mit kaltem Alkohol entwässerten Netzhäuten mittels Aether extrahieren, wobei gleichzeitig die Fette in Lösung gehen. Nach dem Abdunsten des Aethers und der hierauf folgenden Verseifung der letzteren mittels alkoholischer Kalilauge kann man nach dem früher mitgeteilten Prinzip (vergl. Teil I, S. 69) durch Ausziehen mittels Petroleumäther den grünen Farbstoff (Chlorophan), hierauf mittels Aether das gelbe Lipochrom (Xanthophan), und endlich mittels Benzol das rote Pigment (Rhodophan) isolieren.

Das Chlorophan läßt zwei Absorptionsbänder erkennen, das Xanthophan und das Rhodophan dagegen nur je eins, welche, wie diejenigen aller Lipochrome, im blauen Teil des Spektrums liegen, aber wenig charakteristisch sind. Auch das Verhalten der Chromophane gegen rauchende Salpetersäure und konzentrierte Schwefelsäure entspricht demjenigen der Fettfarbstoffe im allgemeinen [5]). Auffallend

---

1) Vergl. H. Scherl, Arch. f. Ophthalmol., Bd. 39, 1893, II, S. 130.

2) Scherer, Annal. d. Chem. und Pharm., Bd. 15, 1841, S. 63. Rosow, a. a. O. Sieber, Ueber die Pigmente der Choroïdea und der Haare, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 20, 1886, S. 362.

3) Vergl. besonders K. Mays, Ueber den Eisengehalt des Fuscins, Arch. f. Ophthalmol., Bd. 39, 1893, III, S. 89.

4) Vergl. Kühne u. Ayres, Journ. of Physiol., Bd. 1, 1880, S. 109.

5) Vergl. Capranica, Physiologisch-chemische Untersuchungen über die farbigen Substanzen der Retina, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1877, S. 283.

ist die verhältnismäßig große Widerstandsfähigkeit der Chromophane gegen das Tageslicht, welches diese Pigmente erst nach mehrtägiger Einwirkung zu zerstören vermag.

Ob die gefärbten Oelkugeln in den Zapfeninnengliedern der Vogelretina zu der Farbenempfindung in Beziehung stehen, ist schon deshalb zweifelhaft, weil eine entsprechende Einrichtung anderen Tieren fehlt.

Das Sekret der Thränendrüse dient zur Befeuchtung der Hornhaut als Schutzmittel gegen das Vertrocknen derselben. Unter normalen Verhältnissen wird es in minimaler Menge abgesondert und von den Thränenkanälchen aufgesogen, um in die Nasenhöhle abzufließen. Der Wassergehalt der Thränen wird auf 98,12 Proz. angegeben [1]). Außerdem enthalten dieselben Eiweiß von globulinartigem Charakter sowie Kochsalz und etwas Natronkarbonat, infolgedessen die Thränen schwach alkalisch reagieren.

1) Vergl. besonders H. Magaard, Ueber das Sekret und die Sekretion der menschlichen Thränendrüse, Virchow's Arch., Bd. 89, 1882, S. 258.

Vierter Abschnitt.

Die Haut, ihre Anhänge und Sekrete.

Die äußersten Schichten der Haut werden von der Epidermis gebildet, unter welcher sich das mit mehr oder weniger reichen Einlagerungen von Fettzellen versehene bindegewebige Corium oder die Lederhaut ausbreitet. Letztere wird von elastischen Fasern, glatten Muskelbündeln, Nerven, Gefäßen, Talg- und Schweißdrüsen durchsetzt.

Die Epidermis besteht aus mehreren Schichten von Epithelzellen, welche in den tiefen Lagen (Stratum Malpighii) protoplasmatischer Natur sind, während die äußeren Schichten (Stratum corneum) mehr und mehr nach der Peripherie zu verhornen, so daß schließlich die obersten Lagen tote Keratinplättchen vorstellen, welche allmählich abgestoßen werden, um durch die Neubildung der unteren Lagen ersetzt zu werden.

Diese verschieden weit vorgeschrittene Verhornung der Epidermiszellen giebt sich besonders auch durch ihre erheblich differierende Widerstandsfähigkeit gegen diejenigen chemischen Reagentien zu erkennen, welche zwar echte Eiweißstoffe, nicht aber die Keratine zu lösen vermögen, wie dies namentlich vom Magen- und Pankreassaft bekannt ist (vergl. Teil I, S. 45)[1]. Ebenso lösen verdünnte Laugen echte Eiweißstoffe schon in der Kälte, während die kreatinösen Gebilde erst beim Erwärmen unter gleichzeitiger Zersetzung davon aufgenommen werden, was in Verbindung mit der künstlichen Verdauung zur Reindarstellung der Keratine benutzt werden kann[2].

---

1) Sehr junge Horngebilde gehen allerdings durch sehr kräftigen Magensaft und bei langer Einwirkung desselben allmählich in Lösung, namentlich nach vorausgegangener Behandlung mit Laugen oder heißem Wasser. Vergl. v. Morochowetz bei W. Kühne, Untersuchungen aus dem physiologischen Institut der Universität Heidelberg, Bd. 1, 1877, S. 220. W. Krukenberg, Ueber die chemische Beschaffenheit der sog. Hornfäden von Mustelus und über die chemische Zusammensetzung der keratinösen Hüllen um die Eier von Scyllium stellare, Mitteil. der zoolog. Station zu Neapel, Bd. 6, 1885, Heft 2, S. 295. W. Kühne und Chittenden, Ueber das Neurokeratin, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 303. R. Neumeister, ebendas., Bd. 13, 1895, S. 415.

2) Vergl. hierüber besonders W. Kühne und Chittenden, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 302—304.

Ganz vorwiegend aus Keratin bestehen ferner auch die aus der Haut hervorgehenden Haare und Nägel, sowie die Hufe, Hörner, Geweihe, Federn, Stacheln, Borsten, Schuppen der verschiedenen Tiere und das Schildpatt. Diese Horngebilde, nach dem oben besprochenen Prinzip gereinigt, zeigen in ihrer elementaren Zusammensetzung, abgesehen von dem hohen und wechselnden Schwefelgehalt[1]), kaum Differenzen von den echten Eiweißstoffen.

In der Asche aller dieser Hautanhänge, mit Einschluß der Haare, finden sich reichliche Mengen von Kieselsäure, was offenbar zur Festigkeit derselben beiträgt. Ganz besonders kieselsäurereich sind die Fahnen der Vogelfedern. Sie enthalten davon im Mittel 1,27 Proz.[2]), während die Asche zu ein Dritteil aus Kieselerde besteht.

Außer der Kieselsäure kann man in der Asche dieser Gebilde neben viel Calcium- und Natriumphosphat auch stets einen Eisengehalt konstatieren. Und zwar ist derselbe allgemein um so bedeutender, je dunkler die betreffenden Hautanhänge erscheinen. Schon hieraus läßt sich vermuten, daß dieser Eisengehalt der Asche aus gewissen Farbstoffen der Horngebilde stammt.

Thatsächlich ist auch ein schwarzes Pigment aus den Haaren erhalten worden, welches offenbar zur Kategorie der oben erwähnten Melanine gehört (vergl. S. 85). Ob dieser schwarze Farbstoff aber mit dem dunklen Pigment im Rete Malpighii der Negerhaut[3]), in den Naevi sowie in der Haut vieler Tiere identisch ist, bleibt dahingestellt.

Der schwarze Haarfarbstoff geht beim Kochen der Haare mit verdünnter Kalilauge in Lösung. Sieber[4]) hat es versucht, aus der durch Essigsäure wieder gefällten Lösung das betreffende Melanin durch Aufnehmen in Ammoniak rein darzustellen, worauf zur völligen Befreiung des Farbstoffs von Eiweißkörpern ein längeres Kochen derselben mit starker Salzsäure erfolgte. Daß aber hierbei etwa vorhandenes Eisen aus dem Melanin abgespalten werden kann, liegt sehr nahe. Die Angabe, daß der Haarfarbstoff eisenfrei sei, verdient deshalb vorläufig keine Beachtung. Im übrigen fand Sieber darin im Mittel etwa 56 Proz. C, 7,5 Proz. H, 8,5 Proz. N und 4 Proz. S.

Die Farben der bunten Vogelfedern hat Krukenberg[5]) zu erforschen versucht. Zum Teil sind dieselben physikalischer Natur und auf Interferenzerscheinungen zurückzuführen (Strukturfarben). Indessen lassen sich auch gewisse Pigmente von sehr differierenden

---

1) Vergl. Teil I, S. 45, sowie P. Mohr, Ueber den Schwefelgehalt verschiedener Keratinsubstanzen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 403.

2) Vergl. v. Gorup-Besanez, Ueber den Kieselerdegehalt der Vogelfedern, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 61, 1847, S. 46.

3) Vergl. hierüber die Untersuchungen von Floyd, Journ. of the chemical society, London 1877, I, S. 329.

4) N. Sieber, Ueber die Pigmente der Choroïdea und der Haare, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 20, 1886, S. 362.

5) W. Krukenberg, Die Farbstoffe der Federn, vergleichend-physiologische Studien, II. Reihe, 1882, 1. Abteil., S. 151—171, 2. Abteil., S. 1—42, 3. Abteil., S. 128—137; vgl. auch W. Krukenberg, Grundzüge einer vergleichenden Physiologie der Farbstoffe und der Farben, Heidelberg 1884.

chemischen und optischen Eigenschaften aus den Federn, namentlich durch verdünnte Sodalösung extrahieren.

Ein roter Farbstoff von übereinstimmendem Verhalten wird bei vielen exotischen, aber auch bei einheimischen Vögeln (Trogon masura, Parvaria cucullata, Pyranga rubra, Picus major, Pyrrhula vulgaris) gefunden und als „Zooerythrin" bezeichnet. Auch die Färbung der Goldfischhaut [1]) soll durch dieses „Zooerythrin" veranlaßt sein.

Ein etwas abweichendes Verhalten zeigen zwei andere rote Pigmente, nämlich das aus den Federn von Cicinnurus regius stammende „Zoorubin" und das „Pseudozoorubin", welch letzteres sich aus dem roten Gefieder der Paradiesvögel ausziehen läßt.

Leicht löslich in Alkohol, Aether und Chloroform ist das lichtempfindliche gelbe „Picofulvin" aus den Federn des Grünspechts (Picus viridis). Es besitzt Absorptionsbänder im blauen Teil des Spectrums nach dem Violett zu.

Sehr merkwürdig ist das Vorkommen eines scharlachroten Pigmentes in den Federn des Turakos und einiger anderer Musophagiden [2]), welches nicht weniger als 7,01 Proz. Kupfer, und zwar fest gebunden, enthält. Dieser „Turacin" genannte Farbstoff soll außerdem 53,6 Proz. C, 4,6 Proz. H, 6,96 Proz. N und 27,74 Proz. O besitzen. Sein Absorptionsspectrum ist demjenigen des Hämoglobins sehr ähnlich. Das zur Bildung des Turacins nötige Kupfer scheinen die Vögel in den von ihnen reichlich verzehrten Bananen zu finden, welche angeblich stets Kupfer enthalten.

Neben dem roten Turacin besitzen die Musophagiden auch ein grünes, schwach rot fluorescierendes Pigment, das „Turakoverdin", welches leicht durch verdünnte Soda extrahiert werden kann. Der Farbstoff ist gleich dem Turacin lichtbeständig und besitzt ein starkes Absorptionsband vor D. Er enthält neben viel Eisen nur wenig Kupfer. Behandelt man Turacin mit konzentrierter Schwefelsäure, so geht es anscheinend in Turakoverdin über. Ferner findet sich in den metallisch schillernden Rücken- und Brustfedern dieser Vögel das braune „Turakobrunin", welches keine charakteristische Lichtabsorption zeigt.

Diesen Federfarbstoffen reihen sich einige farbige Pigmente an, welche bei einigen Vögeln in der Haut selbst zu finden sind. So enthält die Fußhaut der Gabelweihe einen gelben Farbstoff, den Krukenberg durch Chloroform extrahierte und „Coriosulfurin" genannt hat. Dasselbe besitzt mit dem Hautpigment gewisser Fische, namentlich der Muränen, eine so große Aehnlichkeit, daß Krukenberg beide Farbstoffe für identisch hält.

Das „Coriosulfurin", ferner das aus der Eidechsen- und Schlangenhaut extrahierte „Lacertofulvin" [3]) scheinen nach ihrem chemischen

---

1) W. Krukenberg, Die Pigmente der Fischhaut, vergleich.-physiol. Studien, II. Reihe, 1882, 2. Abteil., S. 55—58, 3. Abteil., S. 138—143.

2) Church, Chemical News, 1869, S. 265 sowie Philosoph. Transact., 1870, S. 627; vgl. auch Krukenberg, Vergleichend-physiologische Studien, I. Reihe, 1881, 5. Abteil., S. 86, sowie Church, Chem. News, Bd. 65, 1892, S. 218.

3) W. Krukenberg, Die Farbstoffe der Reptilienhaut, vergleichend-physiol. Studien, II. Reihe, 1882, 2. Abteil., S. 50—54; vgl. auch „Die Hautfarbstoffe der Amphibien", ebendas. S. 43—49.

und optischen Verhalten zu den Lipochromen zu gehören, so daß sie sich dem bereits erwähnten Tetronerythrin (vergl. Teil I, S. 68), welches die Lidhaut vieler Vögel rot färbt, anreihen würden. Die übrigen Federfarbstoffe bezeichnet KRUKENBERG auf Grund ihres Verhaltens als „Lipochromoïde“, das braune Turakobrunin dagegen als ein „Melanoïd“. Beide Kategorien von Pigmenten sollen, gleich den Lipochromen und Melaninen, keine scharfe Sonderung zulassen und in einer genetischen Beziehung stehen [1]).

Hier mag angefügt werden, daß in der Haut von vielen Reptilien und Amphibien (Coronella laevis, Emys europaea, Alligator, Hyla arborea, Bombinator igneus), namentlich am Bauche und Kopfe, neben den erwähnten Lipochromen und Melaninen sich mehr oder weniger hell gefärbte Stellen finden, die aus reichlichen Einlagerungen von Guanin bestehen [2]). Diese Substanz bildet entweder glänzende irisierende Krystallplättchen, welche den betreffenden Stellen einen schönen Silberglanz verleihen, oder sie ist in der Form amorpher, kreideartiger Massen abgelagert.

Noch viel mehr ist diese Erscheinung der Guaninablagerung in der Haut bei vielen Fischen (Ganoïden, Selachier, Teleostier — Goboïden, Crenilabiaten, Cypriniden, Scomberiden —) ausgebildet, wo dieselbe sich nicht nur in den oberflächlichen Epidermisschichten, speciell in den sogenannten Schuppentaschen, sondern auch im subkutanen Bindegewebe und anderen bindegewebigen Organen (Peritoneum, Schwimmblase sowie in der Retina [3]) und dem Tapetum) konstatieren läßt [4]).

Daß bei den Wirbellosen nicht das Keratin, sondern andere Substanzen, wie das Chitin, das Tunicin, die Hyalogene und die Skeletine, die Grundlage der äußeren Bedeckung bilden, ist bereits früher bei der Besprechung dieser Stoffe erörtert worden.

Ihre reichhaltige Pigmentierung [5]) scheinen diese Deckgebilde meist gelben oder roten Lipochromen und Lipochromoïden zu verdanken. Zu letzteren gehört zum Beispiel nach KRUKENBERG das feurige Rot der Edelkoralle. Andere hier vorkommende Pigmente, wie das grüne Bonelleïn, in der Haut von Bonellia viridis, scheinen eigentümlicher Art zu sein. So soll die dunkelblaue Färbung der Krebs- und Hummerpanzer sowie der Hypodermis dieser Tiere durch einen unlöslichen krystallinischen Farbstoff, das sogenannte „Cyanokrystallin“ bewirkt werden. Schon geringfügige äußere Einflüsse, wie

---

1) Vgl. KRUKENBERG, Grundriß d. medic. chem. Analyse, Heidelberg 1883, u. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1883, No. 44.

2) Vgl. A. EWALD und W. KRUKENBERG, Untersuchungen aus dem physiologischen Institut der Universität Heidelberg, Bd. 4, 1881, S. 253 und Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 1, 1883, Anmerk. S. 154.

3) KÜHNE u. SEWALL, Untersuchungen aus dem physiol. Institut zu Heidelberg, Bd. III, 1880.

4) Vgl. BARRESWIL, Compt. rend., Bd. 53, 1861, S. 246. C. VOIT, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie Bd. 15, 1865, S. 515. A. EWALD und W. KRUKENBERG, Ueber Besonderheiten der Gummiablagerung bei Fischen, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 1, 1883, S. 154. A. BETHE, Ueber die Silbersubstanz in der Haut von Alburnus lucidus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 472.

5) Vgl. W. KRUKENBERG, Vergleichende Physiologie der Farbstoffe und der Farben, Heidelberg 1884.

das Sieden mit Wasser, zersetzen dieses Pigment, wobei ein rotes Lipochrom abgespalten wird.

Das Sekret der in der Haut des Menschen und der Säuger vorhandenen Talgdrüsen (Sebum) besteht aus einer dickflüssigen, nach erfolgter Absonderung erstarrenden Masse, welche als ein Schutzmittel der Haut und ihrer keratinösen Anhänge zu betrachten ist. Außer reichlichen Mengen von darin suspendierten, abgestoßenen Epithelzellen und deren Trümmer, scheint der normale Hauttalg zu enthalten: Eiweißstoffe, und zwar Kaseïn und Albumin, die gewöhnlichen tierischen Fette, freie Fettsäuren, Cholestearin und dessen Fettsäureester, sowie anorganische Salze.

Zu einer gründlichen Untersuchung ausreichende Quantitäten des normalen Hautsekretes vom erwachsenen Menschen sind allerdings nicht zu beschaffen. Indessen unterscheidet sich dasselbe wenigstens qualitativ wohl nicht von der „Vernix caseosa“, welche auf der Haut der Neugeborenen in erheblich größerer Menge abgelagert ist und mehrfach analysiert wurde.

Besonders wichtig für die schützenden Eigenschaften des Sebums scheinen die von Liebreich in der menschlichen und tierischen Haut und in den Haaren, in der Vernix caseosa, in den Federn und Schnäbeln der Vögel sowie in den Pferdehufen nachgewiesenen, sehr resistenten Fettsäureester des Cholestearins zu sein (vgl. Teil I, S. 72 und 73). Sie finden sich in besonders großer Menge in der Schafwolle angesammelt, aus welcher sie im großen extrahiert und gereinigt werden, um als „Lanolin“ in den Handel zu kommen.

Große Mengen von Hauttalg findet man in den Haarbalggeschwülsten (Atheromen), cystenartigen Gebilden, die durch eine Stauung des Sekretes infolge der Verstopfung des Ausführganges der Talgdrüsen entstehen. Der Inhalt derartiger Cysten ist wiederholt untersucht worden [1]), doch ist es offenbar kein normales Sebum, sondern besteht zum Teil wenigstens aus dessen Zersetzungsprodukten, unter denen Leucin, Tyrosin sowie flüchtige Fettsäuren, namentlich Butter-, Valerian- und Kapronsäure, gefunden wurden.

Ganz ebenso sind die Talgansammlungen am Präputium (Smegma) zu beurteilen, welchen sich wohl auch Harnbestandteile und deren Zersetzungsprodukte beimischen [2]). Zu erwähnen ist, daß in den eigentümlich riechenden Präputialsekreten des Bibers (Castoreum) und des Moschustieres (Moschus), welche zum Teil in besonderen, in die Haut einmündenden Drüsensäcken entstehen, im wesentlichen keine anderen Stoffe als im gewöhnlichen Sebum enthalten sind. Der specifische Geruch des Moschus soll nach Wöhler auf der Anwesenheit einer flüchtigen Base beruhen, während derjenige des Castoreums durch kleine Mengen eines phenolartigen Körpers veranlaßt wird.

Das Ohrenschmalz (Cerumen) zeigt insofern eine Abweichung von dem gewöhnlichen Hauttalg, als es neben den erwähnten Stoffen des letzteren Kaliseifen, und zwar bis zur Hälfte seines Gewichtes,

---

1) Vgl. C. Schmidt, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 5, 1869, S. 522.

2) Vgl. Petrequin u. Chevallier, Compt. rend. Bd. 68, No. 16 und Bd. 69, No. 19.

enthält. Außerdem führt das Cerumen ein gelbes, bitter schmeckendes Pigment, welches nicht näher untersucht ist.

Ein Analogon zu den Talgdrüsen der Säuger bildet in jeder Beziehung die bei vielen Vögeln, wenn auch nicht bei allen vorhandene Bürzeldrüse (Glandula uropygii)[1], welche besonders bei den Wasservögeln eine Ausbildung erlangt. Dagegen fehlen allen Vögeln eigentliche Hautdrüsen, wie sie bei den Säugern zu finden sind. Das Sekret der Bürzeldrüse ist viel leichter in größeren Mengen zu erhalten als das Sebum der Säugetiere, da eine Gans davon im Mittel etwa zwei und ein halbes Gramm liefert.

Das im Ausführgang der Drüse befindliche, sauer reagierende Sekret ist dunkelgelb und bei Körpertemperatur von lehmiger Konsistenz, während die tiefen Teile der Drüse eine leicht flüssige, heller gefärbte Masse bergen. Die Analyse des Gesamtdrüseninhaltes[2]) ergab bei Gänsen und Enten im Mittel etwa 60 Proz. Wasser, 15 Proz. Eiweiß, 19—24 Proz. in absolutem Aether lösliche Stoffe und 0,7 Proz. Salze.

Die Eiweißstoffe des Bürzeldrüsensekretes sind, abgesehen von den darin suspendierten nukleïnreichen Epithelien, dieselben wie im Hauttalg, nämlich Kaseïn und Albumin. Das ätherische Extrakt enthält Fette mit niederen und höheren Fettsäuren, etwas Lecithin, freie Fettsäuren, Seifen und sehr erhebliche Mengen vom Palmitinsäureester des Cetylalkohols, welcher sonst nur noch im Walrat gefunden wurde. Cholestearine oder deren Fettsäureester konnten dagegen im Bürzeldrüsensekret nicht nachgewiesen werden. Sie scheinen hier durch den Palmitinsäurecetylester vertreten zu sein. Da trotzdem die Haut und die Federn der Vögel reichliche Quantitäten von Cholestearinfettsäureestern enthalten, glaubt Liebreich[3]), daß diese Stoffe auch ohne Drüsen von den Hautepithelien selbst produziert werden.

Durch die Sekretion der in der Cutis liegenden Schweißdrüsen wird beim Menschen unter normalen Verhältnissen mindestens ein Drittel des gesamten, zur Ausscheidung kommenden Wassers eliminiert, während sich der Rest desselben auf die Nieren und Lungen verteilt.

Die menschlichen Schweißdrüsen sind besonders an der Stirn, den Achselhöhlen, den Fußsohlen und Handtellern reichlich und groß.

Bei den Tieren ist die Schweißbildung sehr verschieden verbreitet. Während der Affe, das Pferd und das Schaf überall schwitzen, tritt bei der Katze und dem Hunde Schweiß nur an den Zehenballen auf, beim Schweine nur an der Rüsselscheibe, beim Rinde lediglich am Maule. Die Ziegen, Kaninchen, Ratten und Mäuse dagegen schwitzen überhaupt nicht. Bei diesen Tierarten wird offenbar die der Wärmeregulierung dienende Schweißsekretion durch eine entsprechend stärkere Wasserverdunstung an der Lungenoberfläche ersetzt.

---

1) Vgl. Robby Kossmann, Ueber die Talgdrüsen der Vögel, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie, Bd. 21, 1871, S. 568.

2) Vgl. D. de Jonge, Ueber das Sekret der Talgdrüsen der Vögel und sein Verhältnis zu den fetthaltigen Hautsekreten der Säugetiere, insbesondere der Milch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 225.

3) Vgl. O. Liebreich, Ueber das Vorkommen des Lanolins im menschlichen Organismus, Virchow's Arch., Bd. 121, 1890, S. 383.

Unter normalen Verhältnissen und bei mäßigem Wassergehalt der atmosphärischen Luft ist der Schweiß nicht bemerkbar, da er in demselben Maße verdunstet, als er secerniert wird. Schon deutlich wird die Schweißbildung wahrgenommen bei sehr feuchter Luft, weil dieselbe eine schnelle Verdunstung von Flüssigkeiten verhindert. Unter diesen Umständen scheint indessen der Schweiß nur minimale Mengen von gelösten Stoffen zu enthalten. Wird aber die Schweißsekretion abnorm gesteigert, was sich durch alle Umstände herbeiführen läßt, welche eine Erhöhung der Körpertemperatur bewirken, wie starke Muskelanstrengung, künstliche Erwärmung, namentlich verbunden mit reichlichem Genuß von warmem Wasser, oder durch nervöse Einflüsse (Pilocarpin, direkte Erregung der schweißerregenden Fasern im Ischiadicus [1]), Dyspnoë, Gemütsbewegungen), so führen die vermehrten Wassermengen auch eine größere Quantität von darin gelösten Stoffen mit sich, und zwar um so mehr, je profuser die Schweißabsonderung sich gestaltet. Hieraus erklären sich die abweichenden quantitativen Befunde, welche über die Zusammensetzung des Schweißes vorliegen.

Größere Mengen Schweiß von Menschen und Tieren sind in heißen Luftbädern von 40—45 ° R zu gewinnen, wobei die ablaufende Flüssigkeit in untergestellten Zinkwannen gesammelt wird. Unter diesen Umständen hat FAVRE [2]) von einem erwachsenen Manne im Verlaufe von $1^1/_2$ Stunden 2500 ccm Schweiß erhalten.

Die zuerst secernierte Flüssigkeit, welche reichlich abgestoßene Epithelien und deren Trümmer enthält, besitzt eine saure Reaktion, die aber wohl nur auf die nicht zu vermeidende Beimengung von freien Fettsäuren, welche aus den Talgdrüsen stammen, zu beziehen ist, denn mit der allmählich profuser werdenden Sekretion wird der Schweiß regelmäßig deutlich alkalisch [3]). Bei den Pferden besitzt derselbe von vornherein stets eine alkalische Reaktion [4]).

Nach dem Filtrieren des Schweißes erhält man eine klare, farblose Flüssigkeit von eigentümlichem, etwas stechendem Geruche, welcher von flüchtigen Fettsäuren, namentlich Essigsäure und Buttersäure herrührt, von denen es zweifelhaft ist, ob sie dem Schweiße als solchem angehören, oder ob sie nicht vielmehr als zersetzte Bestandteile des Hauttalges zu betrachten sind.

Aus zahlreichen Analysen [5]) kann man den Wassergehalt des

---

1) Vergl. F. GOLTZ, Pflüger's Arch., Bd. 11, 1875, S. 71. A. KENDALL u. B. LUCHSINGER, ebendas., Bd. 13, 1876, S. 212.

2) FAVRE, Compt. rend., Bd. 35, 1852, S. 721.

3) FAVRE, a. a. O. TRÜMPY und LUCHSINGER, Pflüger's Arch., Bd. 18, 1878, S. 494. E. HEUSS, Die Reaktion des Schweißes beim gesunden Menschen, Monatshefte f. prakt. Dermatol., Bd. 14, 1892, No. 9, 10 u. 12.

4) F. SMITH, Ueber die Zusammensetzung des Schweißes vom Pferde, Journ. of Physiol., Bd. 11, 1890, S. 497. T. GAUBE, Memoir. soc. de biol., 1891, S. 115.

5) Vgl. FAVRE, a. a. O. O. FUNKE, Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre des Menschen und der Tiere, Bd. 4, 1858, S. 36. W. LEUBE, Ueber den Antagonismus zwischen Harn- und Schweißsekretion und dessen therapeutische Bedeutung, Deutsch. Arch. für klin. Med., Bd. 7, 1870, S. 1. ARGUTINSKY, Ursache über die Stickstoffausscheidung durch den Schweiß bei gesteigerter Schweißabsonderung, Pflüger's Arch., Bd. 46,

menschlichen Schweißes etwa zu 98,8 Proz. angeben, so daß auf die festen Stoffe nur 1,2 Proz. entfallen.

Regelmäßig enthält der Schweiß, neben sehr schwankenden Mengen von Kochsalz[1]) und auffallend wenig Phosphaten und Sulfaten[2]), Harnstoff, und zwar nach den Bestimmungen von Argutinsky[3]) im Mittel etwa 0,14 Proz. Da ferner auch eine Reihe anderer normaler Harnbestandteile, wie Kreatinin[4]), Harnsäure[5]), aromatische Oxysäuren, Phenoläther- und Skatosylätherschwefelsäure[6]) bei ausgedehnter Schweißabsonderung in dem Sekret nachweisbar werden, muß man dasselbe neben dem Harn als eine Flüssigkeit betrachten, welche sich unter Umständen an der Elimination der Endprodukte des Stoffwechsels beteiligt, wenn auch unter gewöhnlichen Verhältnissen diese Funktion der Schweißdrüsen nicht in Betracht kommt.

Bei profusen Schweißen ist einige Male auch eine deutliche Blaufärbung der Flüssigkeit (Chromhydrosis oder Cyanhydrosis) beobachtet worden[7]), was eine Bildung von Indigo infolge einer oxydativen Spaltung von Harnindikan vermuten läßt. Doch scheinen diese Angaben einer Bestätigung bedürftig, da es nicht ausgeschlossen ist, daß die sogenannte „Chromhydrose“ auf eine Wirkung von chromogenen Pilzen (vergl. Teil I, S. 229) beruht[8]).

Eiweiß findet sich in Spuren in jedem normalen Schweiße, doch dürfte dasselbe neben den gleichzeitig vorkommenden Fetten und Cholestearin zunächst lediglich auf eine Beimengung des Inhaltes der Talgdrüsen zu beziehen sein. Wird dagegen die Schweißsekretion künstlich über die Norm angeregt, so treten zweifellos auch aus den Schweißdrüsen Eiweißstoffe in die Flüssigkeit über[9]), deren Menge bei anhaltender Sekretion zu steigen scheint. Namentlich bei Pferden hat man unter diesen Umständen recht erhebliche Eiweißmengen, und zwar Serumalbumin und Globulin, im Schweiße gefunden[10]).

Viele heterogene Substanzen, wie Chinin, Jodkalium, Arsen und

---

1890, S. 594. E. Cramer, Ueber die Beziehung der Kleidung zur Hautthätigkeit, Arch. f. Hygiene, Bd. 10, 1890, S. 231. E. Harnack, Ueber die Zusammensetzung des menschlichen Schweißes und den relativen Salzgehalt der Körperflüssigkeiten, Fortschritte der Medicin, 1893, S. 91.

1) Vgl. besonders Argutinsky, a. a. O.

2) Favre, a. a. O., sowie Kast, Ueber aromatische Fäulnisprodukte des menschlichen Schweißes, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 505.

3) Argutinsky, a. a. O.

4) Vgl. Capranica, Beitrag zur Chemie des Schweißes, Arch. de biol. ital., Bd. 2, 1882, S. 447. E. Cramer, a. a. O.

5) C. Tichborne, Ueber Harnsäureausscheidung durch den Schweiß, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1888, S. 106.

6) Kast, a. a. O.

7) Bizio, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 39, 1860, S. 33. H. B. Hofmann, Wiener medic. Wochenschr. 1873, S. 291.

8) Vgl. Kast, a. a. O. S. 506—507.

9) Vgl. Leube, Virchow's Arch., Bd. 48 sowie Centralbl. f. d. medic. Wissensch., 1869, No. 39.

10) A. Leclerc, Ueber Albumin im Schweiße der Pferde, Compt. rend., Bd. 107, 1888, S. 122. F. Smith, Ueber die Zusammensetzung des Schweißes vom Pferde, Journ. of Physiology, Bd. 11, 1890, S. 497.

Quecksilbersalze und eine große Reihe anderer Arzneimittel können zum Teil in den Schweiß übergehen [1]). Dasselbe gilt unter pathologischen Verhältnissen für den Traubenzucker [2]) und für das Aceton [3]) beim Diabetes, sowie von Gallenfarbstoffen beim Icterus. Endlich ist das Auftreten von Blutfarbstoff und dessen Zersetzungsprodukten bei körperlichen und gleichzeitig geistigen Ueberanstrengungen konstatiert worden.

Besonders reich an Harnbestandteilen scheint der Schweiß bei darniederliegender Nierenthätigkeit zu sein, was namentlich bei Nephritis und der Cholera wiederholt beobachtet wurde. Unter diesen Umständen können sich beim Abdunsten des Schweißes förmliche Krusten auf der Haut bilden, in denen Harnstoff ohne weiteres nachweisbar ist.

Durch die Hautdrüsen erfolgt bei allen Tieren auch die Elimination eines Teiles der im Verlauf des Stoffwechsels produzierten und zur Ausscheidung kommenden Kohlensäure. Diese respiratorische Funktion der Haut ist aber bei den verschiedenen Tieren in einem sehr ungleichen Grade ausgebildet. Während die Säugetiere und Vögel die Hautatmung gegenüber der Lungenatmung ganz zurücktreten lassen, so daß erstere bei ihnen geradezu bedeutungslos wird, ist umgekehrt bei den Amphibien der Gaswechsel ganz vorwiegend in der Haut lokalisiert. Dies haben direkte Versuche dargethan, bei welchen die Luft aus zwei gasdicht voneinander getrennten Räumen analysiert wurde, von denen der eine den Kopf eines lebenden Frosches, der andere dagegen den übrigen Körper des Tieres enthielt, wobei dasselbe in dem Loche einer völlig anschließenden Gummimembran steckte und so fixiert wurde. Es ergab sich, daß die Kohlensäureabgabe durch die Lungen, gegenüber derjenigen durch die Haut, ganz unbedeutend war [4]). Ferner ist festgestellt, daß bei Fröschen nicht nur die Kohlensäureabgabe, sondern auch die Sauerstoffaufnahme nach Exstirpation der Lungen oder Durchscheidung beider Vagi, Eingriffe, welche die Tiere ziemlich lange überleben, kaum eine Aenderung erfahren [5]). Ueberfirnißt man dagegen Frösche, so daß ihre Haut gasdicht wird, so gehen sie schnell zu Grunde [6]). Dieselbe Prozedur ist auf der anderen Seite auch am Menschen vorgenommen und 10 Tage lang ohne jeden Schaden vertragen worden, ein schlagender Beweis, daß hier von einer physiologischen Bedeutung der Hautatmung nicht die Rede sein kann [7]). Ebenso verhalten sich Kaninchen, wenn man nur durch künstliche

---

1) Vgl. Bergeron und Lemattre, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1864, S. 656.

2) Vgl. besonders Külz, Diabetes, II, Marburg, 1875, S. 135.

3) L. Devoto, Ueber die Gegenwart von Aceton im Schweiße, Centralbl. f. klin. Med., Bd. 12, 1891, S. 193.

4) Vgl. F. Klug, Ueber die Hautatmung des Frosches, du Bois' Archiv, 1884, S. 183.

5) Spallanzani, Bemerkungen über die Respiration, Genf 1803. F. Fubini, Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre, Bd. 12, 1878, S. 100. F. Klug, a. a. O.

6) Spallanzani, a. a. O.

7) Vgl. H. Senator, Virchow's Arch., Bd. 70, 1877, S. 182.

Erwärmung dafür sorgt, daß keine Abkühlung der Tiere erfolgen kann. Im anderen Falle sterben die überfirnißten Tiere allerdings, aber nicht infolge der unterdrückten Hautperspiration, sondern weil durch das Lackieren die wärmeregulierenden Apparate der Haut außer Thätigkeit gesetzt werden [1]). Es kommt nämlich zu einer Lähmung der Vasomotoren, Erweiterung der Hautgefäße und abnorm vermehrter Wärmeabgabe, so daß die Kaninchen ihre Eigentemperatur nicht bewahren können. Dieselbe Erscheinung beobachtet man bei allen kleinen Säugetieren mit dünner zarter Haut, während große Tiere mit derber Haut, z. B. Hunde, gleich dem Menschen, die Prozedur des Lackierens sehr gut vertragen.

Die Menge der in einer Stunde von der menschlichen Haut abgegebenen Kohlensäure ist mit Hilfe des Perspirationsapparates bestimmt worden. Dieser besteht aus einem gasdichten Kasten, in welchem der Körper der Versuchsperson mit Ausnahme des Kopfes sich befindet, der in der Oeffnung einer abschließenden Kautschukplatte steckt. Der Apparat wird durch einen kontinuierlichen kohlensäurefreien Luftstrom so ventiliert, daß die austretende Luft ihre Kohlensäure an titriertes Barytwasser abgiebt.

Es hat sich ergeben, daß bei einer Lufttemperatur von 29—33 ° C die Quantität der in 24 Stunden durch die menschliche Haut abgegebenen Kohlensäure konstant 8,4 g beträgt [2]). Doch ändert sich dieser Wert zugleich sehr erheblich bei einem geringen Ansteigen der Außentemperatur [2]). Schon bei 34 ° C werden 16,8 g Kohlensäure gefunden und weiter bei 38,5 ° C schon 28,8 g. Aus dieser Abhängigkeit der Kohlensäureelimination von der Temperatur erklären sich die teilweise sehr abweichenden Resultate der älteren Autoren [3]).

Endlich muß erwähnt werden, daß einige Tiere auch Giftdrüsen in der Haut besitzen, nämlich die Kröten und Salamander, deren Giftigkeit schon im Altertum bekannt war. Die mit feinen Ausführungsgängen versehenen Drüsen liegen im Unterhautbindegewebe [4]) und veranlassen bei den betreffenden Tieren die bekannten warzenartigen Hautfalten.

Das vorwiegend wäßrige und nur wenig Eiweiß und fettartige Stoffe enthaltende Sekret wird, wenigstens von den Kröten, spritzend nach außen entleert, wenn die Tiere von einem Gegner berührt wer-

---

1) Vgl. Laschkewitsch, Arch. f. Anatomie u. Physiologie, 1868, S. 61. R. Winternitz, Vergleichende Versuche über Abkühlung und Firnissung, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 33, 1895, S. 286.

2) Vergl. besonders Schierbeck, Die Kohlensäure- und Wasserausscheidung der Haut bei Temperaturen zwischen 30 und 39 ° C, Du Bois' Arch., 1893, S. 116.

3) Vergl. besonders: Gerlach, Arch. f. Anatomie u. Physiologie (J. Müller's), 1851, S. 433. Reinhard, Zeitschr. f. Biol., Bd. 5, 1869, S. 33. Aubert u. Lange, Pflüger's Arch., Bd. 6, 1872, S. 539. Böhrig, Dtsch. Klinik, 1872, S. 209. Fubini und Ronchi, Moleschott's Untersuchungen, Bd. 12, 1878, S. 100.

4) Vergl. P. Schultz, Arch. f. mikroskop. Anatomie, Bd. 34, 1889, S. 11. Phisalix, Compt. rend. soc. biol., Bd. 42, 1890, S. 225. O. Drasch, Der Bau der Giftdrüsen des gefleckten Salamanders, Du Bois' Arch., Anat. Abteil., 1894, S. 225.

den und vermag, selbst in minimalen Mengen ins Auge gelangt, eine heftige Entzündung daselbst zu erregen.

In den meist noch ungenügend untersuchten Flüssigkeiten, welche im allgemeinen saure Reaktion besitzen, finden sich bei den verschiedenen Krötenarten eigentümliche Riechstoffe, von denen derjenige der amerikanischen Knoblauchskröte (Pelobates fuscus) besonders penetrant ist. Andere Krötenspecies sollen in ihren Sekreten das betäubend riechende und stark giftige Methylkarbylamin $C \equiv N - CH_3$ sowie namentlich Isocyanessigsäure ($C \equiv N - CH_2 . COOH$) enthalten, welch letztere sehr leicht in Methylkarbylamin zerfällt[1]). Außerdem will Formara[2]) aus der Haut von Bufo viridis und Bufo cinereus eine alkaloïdartige Substanz, das sogenannte „Bufidin" oder „Phrynin" isoliert haben, welches den eigentlich wirksamen Bestandteil der Krötengifte bilden soll. Dasselbe besitzt nicht nur äußerlich die Schleimhäute stark reizende Eigenschaften, sondern es bewirkt auch, selbst in sehr kleinen Mengen in den Magen gebracht, die Vergiftungssymptome des Digitalins. Gegen das Bufidin scheinen übrigens der Igel und das Schwein immun zu sein, da sie, im Gegensatz zu anderen Tieren, den Genuß der Kröten nicht verschmähen,

Ein weiteres Alkaloïd, das sogenannte „Samandarin" oder „Salamandrin" ist aus dem sauren Hautdrüsensekret des Feuersalamanders (Salamandra maculosa) von Zaleski[3]) dargestellt worden. In seiner ätzenden Wirkung auf die Schleimhaut unterscheidet es sich kaum von dem „Bufidin". Dagegen wirkt es innerlich ganz wie Strychnin[4]). Schon 0,002 g Salamandrin vermögen, subkutan beigebracht, einen mittelgroßen Hund unter Opisthotonus zu töten[5]). Außer den Drüsen mit wäßrigem, sauer reagierendem Sekret besitzen die Feuersalamander in der Haut auch solche mit einer schleimigen, alkalisch reagierenden Flüssigkeit, welche gleichfalls Gift enthalten[6]).

Nicht minder zeigt das wasserarme und milchartige Hautsekret des Wassersalamanders (Triton cristatus) giftige Eigenschaften. Calmels[7]) will daraus die widerlich riechende Isocyanpropionsäure gewonnen haben. Jedenfalls wirkt das Hautsekret des Wassersalamanders äußerlich stark reizend, während es, innerlich gegeben, allgemein lähmende Wirkungen äußern soll[8]).

---

1) G. Calmels, Ueber das Krötengift, Compt. rend., Bd. 98, 1883, S. 536.

2) Formara, Journ. de Therap., Bd. 4, 1877, S. 882 u. 929 (Ref. in Virchow-Hirsch, Jahresber., 1877, I, S. 441). Vergl. auch Kobert, Sitzungsber. d. Dorpater naturforsch. Ges., Bd. 9, 1891, S. 63.

3) Zaleski, Hoppe-Seyler's mediz.-chem. Untersuchungen, Heft 1, 1866, S. 85.

4) Laurentius, 1786.

5) Vergl. Phisalix und Langlois, Compt. rend., Bd. 109, 1889, S. 405 u. 482, sowie Dutartre, ebendas., Bd. 108, 1889, S. 683 u. Bd. 110, 1890, S. 199.

6) Phisalix, Compt. rend. soc. biol., Bd. 42, 1890, S. 225.

7) G. Calmels, a. a. O.

8) Caparelli, Untersuchungen über das Gift von Triton cristatus, Arch. de biol. ital., Bd. 4, 1883, S. 72.

Fünfter Abschnitt.

Die Zusammensetzung der drüsigen Organe.

Es sollen hierunter namentlich die noch nicht besprochenen Bestandteile der verschiedenen großen Drüsen aufgezählt werden, soweit sie den betreffenden Organen eigentümlich sind. Meist handelt es sich um Substanzen, über deren specifische Bedeutung für die Stoffwechselvorgänge höchstens Vermutungen bestehen.

Die Leber.

Wie schon wiederholt angedeutet wurde, erklären sich die Funktionen dieses Organs aus der allgemeinen Aufgabe der Drüsen, die Zusammensetzung des Blutes konstant zu erhalten. In dieser Beziehung kommt vor allem die in der Leber sich vollziehende Harnstoffbildung (bezw. Harnsäurebildung bei den Vögeln) aus Ammoniumkarbonat in Betracht (vergl. Teil I, S. 255). Weiter aber besitzt die Leber, entsprechend ihrer anatomischen Lage, speciell die Funktion, den Zutritt der vom Darm aus ins Blut tretenden Stoffe zu regulieren, und zwar in der Weise, daß sie dieselben, wie die Zucker, entweder vorläufig aufspeichert (vergl. Teil I, S. 257—267), oder daß sie, falls es sich, wie bei den aromatischen Fäulnisprodukten, um schädliche Substanzen handelt, dieselben zu esterartigen Verbindungen umformt, welche ohne Schaden für den Organismus die Säftemasse passieren können (vergl. Teil I, S. 212). Ferner wurde erwähnt, daß in der Leber der Blutfarbstoff, welcher in diesem oder irgend welchen anderen Organen beim Zerfall von Blutkörperchen frei geworden ist, abgelagert und so dem Kreislauf entzogen wird. Das Hämoglobin erfährt dann unter Abspaltung von Eisen in den Leberzellen eine Umwandelung in Bilirubin, welch letzteres durch die Galle in den Darmkanal gelangt (vergl. Teil I, S. 173, 244). Zugleich mit dem Gallenpigment wird aber noch ein anderer Exkretstoff, nämlich das in Wasser ganz unlösliche Cholestearin, durch die Galle eliminiert (vergl. Teil I, S. 176), zu dessen Transport ein specifisches Lösungsmittel erforderlich ist, welches sich die Leber in der Form der gallensauren Salze selbst bereitet (vergl. Teil I, S. 178).

So erlangt diese Drüse eine große Bedeutung nicht nur als blutreguliender Apparat, sondern ist auch neben den Nieren ein wichtiges Ausscheidungsorgan, während sie durch die Beziehungen der gallensauren Salze zur Fettresorption (vergl. Teil I, S. 178 u. 269) auch für das Zustandekommen dieses Vorganges verantwortlich ist.

Die schützende Funktion der Leber gegenüber schädlichen Stoffen tritt auch in ihrer schon mitgeteilten Eigenschaft hervor, daß sie heterogene Substanzen, wie Schwermetallsalze, welche wir häufig in sehr geringen Mengen zufällig mit der Nahrung einführen, nach erfolgter Resorption in ihren Zellen zurückhält und teilweise wenigstens durch die Galle eliminiert (vergl. Teil I, S. 181). Spritzt man ferner größere Quantitäten von Schwermetallsalzen ins Blut, so verschwinden diese Gifte auch unter diesen Umständen schnell aus dem Kreislauf. Zunächst in der Leber angehäuft, werden sie allmählich auf dem Wege der Blutbahn gegen das Darmlumen ausgeschieden (vgl. Teil I, S. 317).

Ebenso ist durch die Versuche einer Reihe von Forschern festgestellt, daß auch manche Alkaloïde bis zu einer gewissen Grenze wenigstens in der Leber festgehalten und wahrscheinlich zu unschädlichen Stoffen umgeformt werden. Selbst Strychnin [1]) und Atropin [2]) werden von der Pfortader aus injiziert, in ganz erheblich größeren Dosen vertragen als bei intravenöser oder subkutaner Einverleibung.

Die verschiedenen Eiweißstoffe der Leber zu isolieren, ist besonders von Plósz [3]) sowie von Halliburton [4]) versucht worden. Die annähernd übereinstimmenden Befunde ergaben bei verschiedenen Tieren die Gegenwart von globulinartigen Substanzen in den durch Zerreiben der gefrorenen Leber mit eiskalter Kochsalzlösung hergestellten Extrakten. Von diesen Globulinen gerinnt das eine schon bei etwa 45—50° C. Auf diesen Eiweißkörper, welcher vielleicht mit dem Muskulin (vergl. S. 5) identisch ist, hat auch Demant [5]) hingewiesen. Eine andere globulinartige Substanz, welche bei annähernd 70° koaguliert, scheint zu den Vitellinen zu gehören, da sie zwar durch Magnesiumsulfat, nicht aber durch Kochsalz aussalzbar ist. Ferner enthält der salzhaltige Auszug eine bei 56—60° C koagulierende Proteïnsubstanz, welche nach ihrem Verhalten gegen die Magenverdauung sowie wegen ihres hohen Phosphorgehaltes zu den Nukleoalbuminen gestellt werden muß. Außerdem soll ein bei 70—72° C gerinnendes Albumin in den Extrakten der Leber vorhanden sein. Endlich enthält diese Drüse auch in Wasser lösliche Glykoproteïde, aus welchen sich durch Kochen mit verdünnter Salzsäure eine reduzierende Substanz abspalten läßt [6]). Vielleicht han-

1) Vergl. namentlich G. Roger, Ueber die Wirkung der Leber auf das Strychnin, Arch. de Physiologie, Bd. 24, 1892, S. 24. Hier finden sich die älteren Untersuchungen Roger's sowie diejenigen von Héger, Schiff, Lautenbach, V. Jacques, Bouchard, Gley und Du Val besprochen.

2) Vergl. E. Kotliar, Zur Frage über die den Organismus vor giftigen Substanzen schützende Rolle der Leber, Arch. de scienc biol., Bd. 2, 1893, S. 586.

3) Vergl. Plósz, Ueber die eiweißartigen Substanzen der Leberzelle, Pflüger's Arch., Bd. 7, 1873, S. 371.

4) Halliburton, Proc. Physiol. Soc., 1890, S. 9 sowie besonders „Die Proteïnstoffe der Nieren- und Leberzellen“, Journ. of Physiol., Bd. 13, 1892, S. 806.

5) B. Demant, Beitrag zur Chemie der Muskeln, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 247.

6) E. Salkowski, Ueber die Abspaltung reduzierender Substanzen

delt es sich um einen mucinartigen Körper, welcher aus dem interstitiellen Bindegewebe stammt. Daß in der Leber regelmäßig Spuren oder auch größere Mengen von Verdauungsenzymen vorkommen, ist schon früher erwähnt worden (vergl. Teil I, S. 104—106, 158 u. 258).

Die Leber wird nach dem Absterben trübe und verhältnismäßig hart, wenn auch die Totenstarre nicht so ausgeprägt ist, wie beim Muskel. Daß diese Veränderung auch in der Lebersubstanz auf einem Gerinnungsvorgang beruht, kann wohl nicht bezweifelt werden. Dennoch ist es nicht gelungen, aus der gefrorenen Leber nach der beim Muskel besprochenen Methode ein bei Körpertemperatur gerinnendes Plasma zu erhalten. Es scheint, daß die Gerinnung erst durch eine Milchsäurebildung in der abgestorbenen Leber zustande kommt, wodurch gelöste Eiweißkörper ausgefällt werden.

Von besonderem Interesse ist die Thatsache, daß in der Lebersubstanz regelmäßig e i s e n h a l t i g e N u k l e ï n e zu finden sind. Da nun nach unseren früheren Ausführungen mit höchster Wahrscheinlichkeit nur derartige Stoffe die Muttersubstanzen des Blutfarbstoffs bilden (vergl. Teil I, S. 311—312), so scheint die Vorstellung berechtigt, daß die in allen Nahrungsmitteln pflanzlichen und tierischen Ursprungs verbreiteten Eisennukleïne nach ihrer Resorption zunächst in der Leber deponiert werden, um je nach Bedürfnis in jene Organe zu wandern, wo eine Neubildung von Blutkörperchen stattfindet.

Zur Isoliernng dieser eisenhaltigen Substanzen hat ZALESKI[1]), um eine Obturation und Kontraktion der Gefäße zu vermeiden, die Leber lebender Tiere, durch Ausspülung von der Pfortader, der Leberarterie und dem Ductus choledochus aus, vollständig von Blut und Galle befreit, dann fein zerrieben in Leinwand eingeschlagen und unter Wasser sorgfältig geknetet, um auf diese Weise die zelligen Gebilde vom Bindegewebe und den Gefäßen zu trennen, welch letztere in der Leinwand zurückblieben. Die so gewonnenen Leberzellen wurden mit Wasser und dann mit Kochsalzlösung gehörig ausgelaugt, bis sich nichts mehr löste und dann einer ausgedehnten Magenverdauung unterworfen. Der hierbei gebliebene dunkel gefärbte Rückstand wurde zur Entfernung der Farbstoffe, Fette und Cholestearine mit schwefelsäurehaltigem Alkohol und dann mit Aether extrahiert. Er stellt dann ein lichtgelb gefärbtes Pulver dar, welchem durch schwach ammoniakalisches Wasser die eisenhaltige Substanz schon in der Kälte entzogen wird, worauf diese beim Uebersättigen mit absolutem Alkohol wieder ausfällt und abfiltriert werden kann. Auf dem Filter bleibt dann ein Nukleïn, welches in seiner Asche erhebliche Eisenmengen enthält. Dennoch gab dasselbe selbst nach mehrtägiger Behandlung mit salzsäurehaltigem Alkohol keine Spur Eisen an die Flüssigkeit ab. Speciell durch diese Reaktion unterscheiden sich aber die Eisennukleïne scharf von den Eisenalbuminaten[2]), welche einfache

---

aus den Eiweißkörpern der Leber, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch., 1893, No. 52.

1) ZALESKI, Eisengehalt der Leber, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 10, 1886, S. 456 u. ff. Vergl. ferner über einige Abänderungen dieser Methode: BUNGE, Ueber den Eisengehalt der Leber, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 78—79.

2) Vergl. G. BUNGE, Ueber die Assimilation des Eisens, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 50.

Eisensalze der Eiweißstoffe vorstellen (vergl. Teil I, S. 28) und ihrer chemischen Natur entsprechend durchaus zu den anorganischen Eisenverbindungen zu stellen sind. Außerdem aber läßt sich auch dem in Rede stehenden Eisennukleïn der Leber das Metall nicht durch Schwefelammonium entziehen. Der Eisennachweis in demselben ist überhaupt nur nach der vollständigen Zerstörung des Nukleïnmoleküls möglich. Hiernach ist in diesem Eisennukleïn das Metall noch fester gebunden als in dem Hämatogen der Vogeleier (vergl. Teil I, S. 41 u. 311), welches zwar auch gegen salzsauren Alkohol durchaus resistent ist, dagegen bei längerer Einwirkung von Schwefelammonium an dieses allmählich sein Eisen abgiebt. Das nach der eben beschriebenen Methode dargestellte Eisennukleïn bezeichnet ZALESKI als „Hepatin“, wiewohl seine einheitliche Natur noch fraglich ist.

Außer diesem Hepatin enthält aber die Leber noch ein anderes eisenhaltiges Nukleïn, in dem das Metall nicht so fest gebunden ist und welches sich zu den Eisenreagentien ganz wie das Hämatogen der Vogeleier verhält. Dies schließt ZALESKI aus der Beobachtung, daß der bei der Magenverdauung bleibende Rückstand der Lebernukleïne zwar unter allen Umständen keine Spur Eisen durch die Einwirkung von salzsäurehaltigem Alkohol verliert, dagegen in Schwefelammonium verbracht, eine allmählich auftretende Grünfärbung und dann Schwärzung durch abgeschiedenes Schwefeleisen erfährt, falls man die Leberzellen vor der Verdauung nicht gehörig mit Kochsalzlösung auslaugt. Durch diese Behandlung mit Salzlösung wird also offenbar ein Nukleoalbumin entfernt, welches bei der Magenverdauung ein Eisennukleïn mit weniger fest gebundenem Metall liefert, als dies beim Hepatin der Fall ist.

Es ist ferner lange bekannt, daß sich auch direkt in der Lebersubstanz aller Tiere, wenigstens sehr häufig, mit den gebräuchlichen Reagentien auf Eisen dieses Metall deutlich nachweisen läßt. Denn man beobachtet sowohl beim Einlegen der Leber in Schwefelammonium eine früher oder später erfolgende gleichmäßige Schwärzung des Organs [1]), oder auch eine diffuse Blau- bezw. Rotfärbung, wenn man die Lebersubstanz mit Salzsäure und hierauf mit Ferrocyankalium resp. Kaliumrhodanid betupft [2]).

Ueber die Natur dieser Eisenverbindung der Leber haben besonders Untersuchungen von ZALESKI [3]) Licht verbreitet. Nach diesem Forscher läßt sich aus der verhältnismäßig langsam eintretenden Schwärzung durch Schwefelammonium sowie aus dem Umstande,

---

1) J. VOGEL, Pathologische Anatomie, 1845, S. 163.

2) GROBE, Zur Geschichte der Melanämie, Virchow's Archiv, Bd. 20, 1861, S. 306. Vergl. auch PERLS, Nachweis von Eisenoxd in gewissen Pigmenten, Virchow's Archiv, Bd. 39, 1867, S. 42 sowie Journ. f. prakt. Chem., Bd. 105, 1868, S. 281. QUINCKE, Ueber Siderosis, Eisenablagerung in einzelnen Organen des Tierkörpers, Festschr. zum Andenken AL. VON HALLERS, Bern 1877, S. 41 sowie Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 20, 1877, S. 1 und Bd. 33, 1883, S. 38. Ferner Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 15, 1882, S. 1 und Bd. 19, 1885, S. 34. ZALESKI, Eisengehalt der Leber, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 479—483 sowie „Die Vereinfachung von makro- und mikrochemischen Eisenreaktionen“, ebendas., Bd. 14, 1890, S. 274.

3) ZALESKI, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 498—499.

daß die Farbenreaktionen mit Ferrocyankalium und Kaliumrhodanid erst nach der Behandlung des Organs mit verhältnismäßig starker Salzsäure zustande kommen, eine Bindung des Eisens an Mineralsäuren, wie etwa an Phosphorsäure, ausschließen. Vielmehr ist die Annahme berechtigt, daß die in der mitgeteilten Weise nachweisbaren Metallmengen als Eisenalbuminate in den Geweben vorhanden sind. Die Gegenwart derartiger Verbindungen wird auch durch den weiteren Befund von ZALESKI bestätigt, wonach bei weitem die meisten der darauf untersuchten Lebern nach dem Zerreiben und mehrtägigem Digerieren mit salzsäurehaltigem Alkohol Eisen an die Flüssigkeit abgeben. Da, wie oben ausgeführt wurde, eisenhaltige Nukleïne gegen das genannte Reagens resistent sind, muß mit Rücksicht auf die übrigen Befunde die Gegenwart von Eisenalbuminaten in den betreffenden Lebern als erwiesen gelten.

Zur Darstellung dieser Eisenalbuminate braucht man nach SCHMIEDEBERG [1]) nur die fein zerhackten Organe mit dem 3—4fachen Volumen Wasser anzurühren und aufzukochen. In der durch Filtrieren erhaltenen klaren alkalischen Brühe entsteht nach dem Erkalten auf Zusatz von wenig Weinsäure ein flockiger, brauner Niederschlag, der sich rasch absetzt und nach dem Auswaschen und Trocknen etwa 6 Proz. Eisen enthält. Das in wenig Alkali lösliche Pulver soll nach SCHMIEDEBERG mit einem Eisenalbuminat (Ferratin) identisch sein, welches man durch Erhitzen von Alkalialbuminat und Eisenoxyd gewinnen kann [2]). Thatsächlich teilen die Eisenalbuminate der Leber mit diesem Präparate die Eigenschaft, durch Schwefelammonium nur sehr allmählich geschwärzt zu werden. Nach den Bestimmungen von VAY [3]) enthalten im allgemeinen die frischen Lebern der Tiere etwa 0,15—0,3 Proz. Eisenalbuminat, welchem etwa 0,01—0,018 Proz. Eisen entsprechen dürften.

Die Annahme, daß diese Eisenalbuminate der Leber aus der Nahrung stammen und gleich den Eisennukleïnen daselbst aufgespeichert werden, um zur späteren Hämoglobinbildung zu dienen, ist wegen des Fehlens derartiger Substanzen in unserer gewöhnlichen Nahrung (abgesehen von der Lebersubstanz) und aus anderen, schon früher angeführten Gründen (vergl. Teil I, S. 315—318) höchst unwahrscheinlich. Nach unserer Anschauung sind die salzartigen Eiweißverbindungen des Eisens vielmehr als im Verlaufe des Stoffwechsels entstandene und zur Ausscheidung in den Darm bestimmte Exkretstoffe zu betrachten. Sie sind dementsprechend auch überall dort zu finden, wo nachweislich Blutkörperchen zu Grunde gehen [4]), nämlich außer in der Leber auch in der Milz und im Knochenmark. Ist dieser

---

1) O. SCHMIEDEBERG, Ueber das Ferratin und seine diätetische und therapeutische Anwendung, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 33, 1893, S. 101.

2) O. SCHMIEDEBERG, a. a. O., sowie P. MARFORI, Ueber die künstliche Darstellung einer resorbierbaren Eisenalbuminverbindung, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 29, 1891, S. 212.

3) F. VAY, Ueber den Ferratin- und Eisengehalt der Leber, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 397.

4) Vergl. hierüber besonders H. QUINCKE, Zur Pathologie des Blutes, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 25, 1879, S. 567 und Bd. 27, 1880,

Vorgang des Blutkörperchenzerfalls unter pathologischen Verhältnissen gesteigert, so werden nicht nur die gewöhnlichen Eisenreaktionen in den betreffenden Lebern stärker als unter gewöhnlichen Verhältnissen ausfallen, sondern auch die Mengen des Gesamteisens in den betreffenden Lebern abnorm gesteigert sein. Dieser Befund, welcher als „Siderosis" der Leber bezeichnet wird, scheint besonders bei der perniciösen Anämie [1]), bei der akuten Gastroënteritis der Kinder [2]), sowie namentlich nach Vergiftung mit Arsenwasserstoff [3]) bei gleichzeitiger Hämoglobinämie, Polycholie und Ikterus beobachtet zu sein.

Die Menge des Gesamteisens in der Leber ist nicht nur bei den verschiedenen Tieren, sondern auch individuell sehr schwankend gefunden worden. So fand ZALESKY [4]) in der Lebertrockensubstanz beim Igel 1,18 Proz. Eisen, während dasselbe Organ des Hundes nur 0,03 Proz. davon enthielt. Der Mittelgehalt an Eisen, wenn von einem solchen bei den großen Schwankungen überhaupt die Rede sein kann, beträgt für alle Lebern im trockenen Zustande etwa 0,22 Proz. [5]). Daß der Eisengehalt der Leber bei neugeborenen Tieren erheblich größer ist als bei erwachsenen, wurde schon früher ausgeführt (vergl. Teil I, S. 313 u. 314).

Zur Gruppe der Protagone gehört ancheinend das namentlich in der Leber, aber auch in anderen Organen, wie in der Milz und im Gehirn (vergl. S. 70), sowie im Blute konstant vorkommende Jekorin. Dasselbe ist von DRECHSEL [6]) aus der Leber durch Be-

---

S. 193. Ferner „Zur Physiologie und Pathologie des Blutes", ebendas., Bd. 33, 1883, S. 22.

1) Vergl. H. QUINCKE, Ueber Siderosis, Eisenablagerung in einzelnen Organen des Tierkörpers, Festschr., Bern 1877. Derselbe: „Ueber perniciöse Anämie", Samml. klin. Vortr. v. Volkmann, 1876, No. 100 sowie Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 20, 1877, S. 1. H. STAHEL, Der Eisengehalt in Leber und Milz nach verschiedenen Krankheiten, Virchow's Arch., Bd. 85, 1881, S. 26. J. GRAANBOOM, Zur quantitativen chemischen Zusammensetzung einiger menschlicher Organe bei verschiedenen pathologischen Zuständen, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 15, 1882, S. 299. MOTT, Lancet, 1889, S. 520 u. 1890, S. 287. Vergl. hiergegen auch die Angaben von v. BEMMELEN, Eisengehalt der Leber in einem Falle von Leukämie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 497, sowie ZALESKI, ebendas., Bd. 10, 1886, S. 502 und VAY, ebendas., Bd. 20, 1895, S. 400.

2) G. PETERS, Ueber Siderosis, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 32, S. 182 sowie Inaug.-Diss., Kiel 1881.

3) MINKOWSKI u. NAUNYN, Ueber den Ikterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei demselben, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 21, 1886, S. 1.

4) ZALESKI, a. a. O. S. 495. Vergl. auch BUNGE, Ueber den Eisengehalt der Leber, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 80.

5) Für die menschliche Leber finden sich diesem Wert sehr nahe kommende Angaben bei VAY, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 399 u. 401. Vergl. auch die Tabelle über die Befunde anderer Autoren bei v. BEMMELEN, ebendas., Bd. 7, 1883, S. 498.

6) Vergl. E. DRECHSEL, Ueber einen neuen schwefel- und phosphorhaltigen Bestandteil der Leber, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 33, 1886, S. 425. Vergl. auch BALDI, Einige Bemerkungen über die Ver-

handlung des Organs mit kaltem verdünnten Weingeist extrahiert worden. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels bei 40—50° C wird der Rückstand mit absolutem Alkohol wiederholt ausgelaugt, wobei das Jekorin ungelöst zurückbleibt. In wasserhaltigem Aether dagegen läßt es sich leicht aufnehmen, um durch Zugeben von viel absolutem Alkohol wieder gefällt zu werden. Durch mehrmaliges Lösen in Aether und Fällen mit Alkohol erhält men schließlich das Jekorin rein.

Nach dem Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure bildet es eine lichtgelbe, erdige, amorphe Substanz, welche stark hygroskopisch ist, so daß sie an der Luft zu einer schleimigen Masse zerfließt. Beim Zusatz von mehr Wasser quillt dieselbe auf und bildet schließlich eine trübe Lösung, nach deren Abdampfen auf dem Wasserbade das Jekorin ganz unlöslich wird, auch in Aether.

Beim Kochen einer wäßrigen Jekorinlösung mit Natronlauge und Kupfersulfat tritt eine kräftige Reduktion des letzteren ein, was für die Abspaltung eines zuckerartigen Stoffes spricht.

Erwärmt man dagegen das Jekorin lediglich mit Alkalilauge, so wird es unter Abspaltung von Fettsäuren, unter denen sich namentlich Stearinsäure befindet, verseift. Die gebildeten fettsauren Alkalien erstarren daher beim Abkühlen der Flüssigkeit zu einer Seifengallerte.

Beim einstündigen Kochen mit gesättigtem Barytwasser[1]) entstehen aus dem Jekorin neben Barytseifen die Zersetzungsprodukte der Lecithine, nämlich Neurin und Glycerinphosphorsäure, und außerdem Traubenzucker.

Für eine enge Beziehung des Jekorins zu den Protagonen spricht auch seine elementare Zusammensetzung, namentlich die Gegenwart von Phosphor und Schwefel in seinem Molekül. Die Elementaranalyse ergab 51,4 Proz. C, 8,2 Proz. H, 2,86 Proz. N, 1,4 Proz. S, 3,5 Proz. P, 30 Proz. O und 2,72 Proz. Na, so daß man das Jekorin als die Natronverbindung einer den Protagonen nahe stehenden Säure betrachten kann.

Von den anorganischen Substanzen der Leber sind besonders die Verhältnisse des Kalkgehalts untersucht worden. F. Krüger[2]) bestimmte denselben für das trockene Organ von ausgewachsenen Rindern auf etwa 0,071 Proz. Bei Kälbern finden sich dagegen erheblich größere Kalkmengen, welche das Doppelte des genannten Wertes erreichen können. Dieser Befund scheint darauf hinzudeuten, daß die Leber die zur Knochenbildung der jungen Tiere erforderlichen Mineralbestandteile aufzuspeichern vermag.

Der relative Wassergehalt der Leber scheint bei den verschiedenen Tieren und auch innerhalb derselben Species stark zu differieren, was zum Teil wenigstens wohl mit dem wechselnden Glykogengehalt dieses Organs zusammenhängt. Beim Menschen be-

---

breitung des Jekorins im tierischen Organismus, Du Bois' Arch., 1887, Suppl. S. 100.

1) P. Manasse, Ueber zuckerabspaltende, phosphorhaltige Körper in Leber und Nebenniere, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 20, 1895, S. 478—485.

2) F. Krüger, Ueber den Calciumgehalt der Leberzellen des Rindes in seinen verschiedenen Entwicklungsstadien, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 13, 1895, S. 392.

rechnet sich der Trockenrückstand der Leber etwa auf 24 Proz.[1]), beim Pferd, Iltis, Eichhörnchen, der Kreuzotter, sowie beim menschlichen Embryo auf ca. 22 Proz., während derselbe beim Hund 17—14, beim Hasen 14 und endlich beim Igel nur 10—7 Proz. beträgt[2]).

Unter pathologischen Verhältnissen hat man in der Leber gefunden: Cerebrin (in einem Leberkarcinom)[3]), Chondroïtinschwefelsäure (bei amyloïder Entartung)[4]), Leucin und Tyrosin sowie viel Fleischmilchsäure und einen peptonartigen Körper bei akuter Leberatrophie[5]), Cystin bei Cystinurie[6]). Ueber die pathologische Zunahme des Fettgehaltes der Leber, welcher unter physiologischen Verhältnissen 2—3 Proz. des frischen Organs ausmacht, wurde bereits an einer früheren Stelle berichtet (vergl. Teil I, S. 292).

Die Milz, Lymphdrüsen und Thymus.

Die Funktionen der Milz sind nicht specifischer Natur. Dies ergiebt sich besonders aus der schon lange bekannten Thatsache, daß die Exstirpation dieser Drüse von Menschen und Tieren gut vertragen wird. Anatomisch ist ja auch die Milz nur als eine in das Blutgefäßsystem eingeschaltete große Lymphdrüse zu betrachten. Dementsprechend hypertrophieren diese letzteren nicht selten vikariierend nach der künstlichen Entfernung des in Rede stehenden Organes[7]). In vielen Fällen wurde indessen auch diese Erscheinung vermißt[8]).

Die Hauptaufgabe der Milz scheint, gleich derjenigen der Lymphdrüsen, die Bildung weißer Blutkörperchen zu sein[9]). Dies folgt auch aus dem Befunde, daß in der Milzvene ganz erheblich größere Mengen dieser Gebilde angetroffen werden als in der Milzarterie. Die Mengen der weißen Blutkörperchen in beiden Gefäßen verhalten sich zu einander wie 1 : 10—12. Ob auch rote Blutkörperchen in der Milz gebildet werden, was namentlich von Bizzozero und neuerdings auch von Laudenbach[10]) behauptet wird, ist noch keineswegs erwiesen.

Dagegen kann es nicht zweifelhaft sein, daß in der Milz, ebenso

---

1) Vergl. v. Bibra, Chemische Fragmente über die Leber, 1849.

2) Vergl. Zaleski, Studien über die Leber, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 495. Ueber die Methode der Bestimmung des Wassergehaltes der Leber sowie über die Resultate älterer Autoren in Bezug auf den Wassergehalt menschlicher Lebern, vergl. v. Bemmelen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 498 u. 500.

3) Vergl. G. Geoghegan, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 333.

4) R. Oddi, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 33, 1894, S. 376.

5) u. 6) Vergl. hierüber die Ausführungen im Abschnitt IX.

7) Mayer, Medicin.-chirurgische Zeitschrift, Bd. 3, 1815, S. 189.

8) Schwager-Bardeleben, De glandularum ductu excretorio carientium structura, Berol. 1841. Vgl. auch die neueren Untersuchungen von G. Tizzoni, Ueber Milzexstirpation etc., Arch. ital. de biologie, Bd. 6, 1884, S. 103, sowie Dastre, Compt. rend. soc. biol., Bd. 45, 1893, S. 584.

9) Vgl. R. Virchow, Zur pathologischen Physiologie des Blutes, dessen Archiv, Bd. 5, 1853, S. 43 ff.

10) J. Laudenbach, Ueber die Beteiligung der Milz bei der Blutbildung, Centralbl. f. Physiologie, Bd. 9, 1895, No. 1, S. 1.

wie in der Leber und im Knochenmark, reichlich rote Blutkörperchen zu Grunde gehen. Denn man findet in der Milzpulpa verschiedene Fragmente dieser Gebilde sowie eisenhaltige Zerfallsprodukte des Hämoglobins, welche sich wie die Eisenalbuminate der Leber verhalten [1]).

Außerdem besitzt die Milz enge Beziehungen zur Harnsäurebildung, was sich durch Tierversuche sowie durch pathologische Beobachtungen feststellen läßt. Diese Funktion erklärt sich einfach aus dem Reichtum der Milz an Leukocyten und daher auch an Kernnukleïnen, aus deren Zerfallsprodukten, den Nukleïnbasen, wie später erörtert werden soll, die Harnsäure, wenigstens bei den Säugern, ausschließlich hervorzugehen scheint [2]).

Die Kapsel und das komplizierte Trabekelsystem der Milz sind kollagener Natur, werden aber reichlich von elastischen Fasern, sowie bei vielen Tieren von glatten Muskelzügen durchsetzt.

Die Milzpulpa völlig blutfrei zu erhalten, ist bisher durch Ausspülungen nicht gelungen. Ueber die Eiweißstoffe der Drüse, welche höchst wahrscheinlich mit denen der Lymphdrüsen übereinstimmen [3]), liegen daher keine sicheren Angaben vor. Im übrigen enthält die Milz die gewöhnlichen Bestandteile zellreicher Organe. Besonders die Zersetzungsprodukte der Kernnukleïne, wie Adenin, Xanthin, Hypoxanthin und Guanin sind sämtlich aus der Milz in reichlicher Menge darstellbar. Ferner finden sich darin eisenhaltige Nukleïne, Cholestearine, Inosit und viel Lecithine, welch letztere leicht unter Abspaltung von Glycerinphosphorsäure und freien Fettsäuren zerfallen. Die in ganz frischem Zustande alkalisch reagierende Milzpulpa wird daher schon nach kurzem Stehen durch das Auftreten dieser Produkte sowie von Fleischmilchsäure [4]) sauer. Die Angabe, daß sich in der Milz gesunder Individuen Pepton nachweisen lasse [5]), ist unbegründet.

Als specifische Bestandteile der Milz können hauptsächlich nur die durch den Zerfall von roten Blutzellen entstehenden und, wie es scheint, besonders reichlich vorhandenen Eisenalbuminate aufgeführt werden. Dieselben dienen nach unserer Auffassung nicht zur Neubildung von Blutfarbstoff, sondern werden wie in der Leber allmählich vom Blutstrom aufgenommen und gegen das Darmlumen eliminiert. Außerdem sind in der Milz Cerebroside [6]) und ferner auch Jekorin [7]) gefunden worden.

---

1) Vgl. hierüber namentlich H. Nasse, Die eisenreichen Ablagerungen im tierischen Körper, Gedenkschr. d. medic. Fakultät zu Marburg 1889.

2) Vergl. die betreff. Ausführungen im Abschnitt IX.

3) Vgl. F. Gourlay, Ueber die Eiweißstoffe der Schilddrüse und der Milz, Journ. of Physiology, Bd. 16, 1894, S. 23.

4) Vgl. A. Hirschler, Zur Kenntnis der Milchsäure im tierischen Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 41.

5) Vgl. R. v. Jaksch, Ueber den Nachweis und das Vorkommen von Pepton in den Organen und dem Blute von Leukämischen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 254.

6) Vgl. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuchungen, Berlin 1871, S. 486.

7) Baldi, Du Bois' Arch., 1887, Suppl. S. 100.

Der Wassergehalt der Milz ist sehr schwankend und soll beim Menschen zu 70—77 Proz. betragen [1]).

Aus der elastisch-bindegewebigen Gerüstsubstanz der sorgfältig von Blutgefäßen und Fett befreiten Lymphdrüsen gewinnt man durch Auspressen einen trüben Saft, welcher sich durch Centrifugieren in eine weiße Bodenschicht und ein darüber stehendes farbloses Serum scheiden läßt. Wird letzteres abgegossen, so zeigt sich mikroskopisch, daß der Bodensatz lediglich aus wohlerhaltenen Leukocyten besteht [2]).

Durch Zusatz von Wasser werden letztere mit Leichtigkeit gelöst, und man kann dann aus dem filtrierten Wasserextrakt durch Aussalzen mit Magnesiumsulfat zwei Globuline gewinnen, von denen das eine bei etwa 73—75° C, das andere dagegen bei 48° C koaguliert. Zieht man hierauf den noch ungelösten Rest der Leukocyten mit 10 Proz. Kochsalzlösung aus, so geht weiter ein Nukleïnalbumin in Lösung, welches durch Zusatz von viel Wasser gefällt wird, dagegen in verdünnten Säuren und in Alkalien löslich ist [3]).

Im alkoholischen Auszug der Lymphocyten finden sich Protagon, Lecithine, Cholestearin, Inosit und Monokaliumphosphat [4]).

Das erste Wasserextrakt der Leukocyten enthält ferner eine durch Magnesiumsulfat nicht aussalzbare, zu den Nukleoalbuminen gehörende Substanz, welche den Hauptbestandteil des Lymphocytenkerns vorstellt und von LILIENFELD [5]) als „Nukleohiston“ beschrieben worden ist.

Dasselbe läßt sich direkt aus dem centrifugierten und filtrierten Wasserextrakt der Lymphocyten mittels verdünnter Essigsäure fällen, in schwacher Sodalösung wieder aufnehmen und durch Wiederholung dieses Verfahrens weiter reinigen. Nach dem Auswaschen mit essigsäurehaltigem Wasser, Alkohol-Aether und dem Trocknen wird das Nukleohiston als ein schneeweißes Pulver erhalten, welches in verdünnter Essigsäure und Salzsäure ganz unlöslich ist, dagegen sich in starken Säuren, in schwach alkalischen Flüssigkeiten, sowie in Wasser auflöst.

Das Nukleohiston oder wenigstens diesem sehr nahe stehende Substanzen scheinen in allen Zellkernen vorhanden zu sein, wie LILIENFELD an den Leukocyten der Thymusdrüse, an den Milzzellen, den Hodenzellen, den Spermatozoën, sowie dem Dünndarmepithel nachzuweisen vermochte.

Behandelt man das Nukleohiston mit Alkalien, namentlich mit Baryt, mit verdünnter Salzsäure oder siedendem Wasser, so zerfällt

---

1) OIDTMANN, Die anorganischen Bestandteile der Leber, Preisschrift, Würzburg 1858.

2) Vgl. L. LILIENFELD, Zur Chemie der Leukocyten, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 474. Vgl. auch A. KOSSEL, Ueber die Lymphzellen, Deutsch. med. Wochenschr., Bd. 20, 1894, S. 146 u. 310.

3) Ueber die Eiweißstoffe der Lymphocyten vergl. HALLIBURTON, Reports of the British Association, 1887, S. 145 und 1888, S. 333. Ferner: L. LILIENFELD, Verhandlungen der physiologischen Ges. zu Berlin, 1891—1892, No. 11 u. No. 16 sowie a. a. O. S. 474 u. 475.

4) LILIENFELD, a. a. O., S. 476 u. 477 sowie Bd. 20, 1895, S. 164.

5) L. LILIENFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 478 bis 484 sowie „Ueber Blutgerinnung“, ebendas., Bd. 20, 1895, S. 103 ff.

dasselbe in seine Komponenten, nämlich einerseits in ein Kernnukleïn, welches LILIENFELD als „Leukonukleïn" bezeichnet, und andererseits in eine albumosenartige Substanz, welche zuerst KOSSEL [1]) aus den Kernen der roten Blutkörperchen von Vögeln durch verdünnte Salzsäure extrahiert und „Histon" genannt hat.

Das Leukonukleïn besitzt stark sauren Charakter und enthält 4,99 Proz. Phosphor (vergl. Teil I, S. 40). Bei der Behandlung mit alkalischem Alkohol wird es, wie alle Kernnukleïne, zersetzt, und es entsteht einerseits Eiweiß und andererseits eine eigentümliche, 9,94 Proz. Phosphor enthaltende Nukleïnsäure (vergl. Teil I, S. 42). Dieselbe liefert bei ihrer weiteren Zersetzung durch siedende Mineralsäuren neben einem sauren, phosphorhaltigen Atomkomplex keine andere Nukleïnbase als Adenin, und wird daher von KOSSEL [2]) als Adenylsäure bezeichnet. Das saure Spaltungsprodukt der Adenylsäure geht beim Kochen mit Wasser in eine „Thyminsäure" [3]) genannte Substanz über, welche beim Erhitzen mit starker Schwefelsäure das gut krystallisierende „Thymin" ($C_5H_6N_2O_2$) liefert. Behandelt man dagegen die Adenylsäure direkt längere Zeit mit verdünnten, siedenden Mineralsäuren oder mit gespannten Wasserdämpfen, so entsteht außer Adenin und Thymin noch eine weitere, gut krystallisierende Base, das sogenannte „Cytosin", ferner Ammoniak, Ameisensäure, Phosphorsäure und Laevulinsäure, woraus sich vermuten läßt, daß in der Adenylsäure unter anderem eine Kohlehydratgruppe enthalten ist.

Aus dem Verhalten der Adenylsäure ergiebt sich, daß besonders die Lymphdrüsen ein passendes Ausgangsmaterial zur Darstellung des Adenins abgeben [4]).

Im Gegensatz zum Leukonukleïn besitzt das albumosenartige Histon ausgesprochen basische Eigenschaften, verbindet sich mit Säuren und zeigt die auffallende Eigenschaft, aus seiner salzsauren Lösung durch Ammoniak gefällt zu werden, um sich im Ueberschuß des Fällungsmittels nicht wieder aufzulösen.

Das Nukleohiston als Ganzes ist wahrscheinlich als saures Salz aufzufassen, da es noch Kalk oder Natron zu binden vermag.

Außer den genannten Stoffen enthalten endlich die Leukocyten, sowohl der Lymphdrüsen als auch des Blutes, regelmäßig etwas Glykogen [5]).

---

1) A. KOSSEL, Ueber einen peptonartigen Bestandteil des Zellkernes, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 511. Vgl. auch LILIENFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 482—484.

2) Vgl. A. KOSSEL und A. NEUMANN, Ueber das Thymin, ein Spaltungsprodukt der Nukleïnsäure, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 26, 1893, No. 17, S. 2754 sowie „Darstellung und Spaltungsprodukte der Adenylsäure", ebendas., Bd. 27, 1894, No. 14, S. 2215.

3) Die Substanz wurde zuerst aus der Thymusdrüse dargestellt.

4) Vgl. F. KRONECKER, Ueber die Verbreitung des Adenins im tierischen Organismus, Virchow's Arch., Bd. 107, 1887, S. 207.

5) Vgl. HOPPE-SEYLER, Medicin.-chem. Untersuchungen, Berlin 1871, S. 441. G. SALOMON, Untersuchungen betreffend das Vorkommen von Glykogen im Eiter und Blut, Deutsch. med. Wochenschr. 1877, No. 8 und No. 35 sowie Centralbl. f. Physiolog., 1892, No. 17, S. 512. HUP-

Nach LILIENFELD[1]) gestaltet sich die quantitative prozentische Zusammensetzung der Lymphocyten folgendermaßen:

Eiweißstoffe	1,76	Cholestearin	4,40
Leukonukleïn	68,78	Glykogen	0,80
Histon	8,67	Nukleïnbasen (als Silberverbindungen gewogen)	15,17
Lecithin	7,51		
Fette	4,02		

Auch die Thymus ist nur eine Lymphdrüse, deren Bedeutung wahrscheinlich in einer während des Embryonallebens in vermehrtem Maße erforderlichen Bildung von Leukocyten zu suchen ist. Nach der Geburt verschwindet das Organ sehr allmählich infolge einer fettigen Degeneration.

Die chemischen Bestandteile der Thymus weichen daher auch wohl kaum in irgend einer Beziehung von demjenigen der übrigen Lymphdrüsen ab. Auch dieses Organ bildet ein sehr geeignetes Material zur Darstellung des Adenins[2]).

Wie aus allen Lymphdrüsen, so kann man auch aus der Thymus Fleischmilchsäure isolieren, wenn die Organe einige Zeit an der Luft gestanden haben[3]).

Die Schilddrüse.

Dieses sehr gefäßreiche Organ unterscheidet sich schon anatomisch von den eben besprochenen lymphatischen Drüsen nicht unerheblich. Denn das eigentliche Drüsengewebe besteht aus kugligen Hohlräumen, welche mit einem Epithel ausgekleidet und mit einer „kolloïden“ Masse erfüllt sind.

Die Funktionen der Schilddrüse sind, wie zuerst KOCHER im Jahre 1883 nachwies, lebenswichtige und eigentümlicher Art, aber in ihrem Wesen noch keineswegs auch nur annähernd aufgeklärt.

Zahlreiche Erfahrungen an Menschen und Tieren[4]) haben übereinstimmend ergeben, daß der vollkommene Verlust der Schilddrüse, neben welcher übrigens bei vielen Tieren, namentlich den Pflanzenfressern, im Thorax noch kleine, accessorische Nebenschilddrüsen vorkommen, früher oder später schwere Störungen im Gefolge hat, die schließlich zum Tode führen. Bleiben dagegen die Nebenschilddrüsen oder auch nur ein kleiner Teil des Hauptorganes erhalten, so kann jede Erkrankung ausbleiben, da die zurückbleibenden Drüsen-

---

PERT, Ueber das Vorkommen von Glykogen im Blute, Centralbl. f. Physiologie, 1892, No. 14, S. 394 sowie Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 144.

1) L. LILIENFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 485.

2) Vgl S. SCHINDLER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1889, S. 438.

3) R. MOSCATELLI, Beiträge zur Kenntnis der Milchsäure in der Thymus etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 416.

4) Vgl. besonders M. SCHIFF, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 18, 1884, S. 25. GLEY, Arch. de Physiol., Bd. 24 u. Bd. 25, 1893. Die Arbeiten von G. MOUSSU, N. ROGOWITSCH und H. CHRISTIANI in den Compt. rend. soc. biol., 1892 u. 1893. J. SMITH, Journ. of Physiolog., Bd. 16, 1894, S. 378. Die übrige Litteratur findet sich bei E. ROOS, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 21, 1896, S. 40.

teile für die exstirpierten Partien vikariierend einzutreten scheinen und allmählich regeneriert werden[1]).

Hunde gehen nach der totalen Thyreoïdektomie regelmäßig nach wenigen Tagen zu Grunde. Bald nach der Operation treten allgemeine Schwäche, Muskelzittern, beschleunigte Atmung und Schlafsucht ein, wozu sich paroxysmenweise auftretende heftige Respirationskrämpfe gesellen. Der Tod erfolgt meist während eines derartigen Anfalls.

Beim Menschen dagegen und auch bei manchen Tieren, namentlich Affen[2]) und Kaninchen[3]), kommt es zum letalen Ausgang erst spät, nachdem eigentümliche pathologische Erscheinungen, welche als Kachexia strumipriva bezeichnet werden, mehr und mehr hervorgetreten sind.

Neben Anämie und einem allgemeinen Verfall der Körperkräfte ist besonders eine Abnahme der Intelligenz auffallend, welche sich bis zum Blödsinn steigern kann. Hierzu gesellen sich Veränderungen der Stimme, abnorme Trockenheit der Haut, Ausfall der Haare und eigentümliche, „Myxödem“ genannte Schwellungen des gesamten und speciell des subkutanen Bindegewebes. In demselben findet man auffallend viel Mucin[4]), indessen ist diese Steigerung des Mucingehaltes keineswegs als etwas für die Krankheit Specifisches zu betrachten und muß nach der Anschauung von Halliburton[5]) lediglich dem Umstande zugeschrieben werden, daß überhaupt junges Bindegewebe gegenüber dem ausgebildeten an Mucin verhältnismäßig reich ist.

Ganz dieselben pathologischen Erscheinungen wie nach künstlicher Entfernung der Schilddrüse, hat man schon lange nach der spontanen Degeneration der Glandula thyreoïdea des Menschen infolge von malignen Neubildungen oder bindegewebigen Wucherungen beobachtet.

Sehr merkwürdig ist es nun, daß die genannten Erscheinungen der Kachexia strumipriva zweifellos zurückgehen, wenn man den betreffenden Individuen Schilddrüsenextrakte subkutan injiziert, oder noch besser, ihnen die Schilddrüsen von irgend welchen Tieren frisch oder getrocknet mit der Nahrung giebt. Nicht nur die myxödematösen Schwellungen, sondern auch die Hautaffektionen, sowie die allgemeine körperliche und geistige Schwäche der Kranken sollen mit überraschender Schnelligkeit verschwinden und normalen Verhältnissen Platz machen[6]). Dagegen erfolgen regelmäßig nach dem Aussetzen

---

1) Vgl. E. Gley, Arch. de Physiologie, Bd. 24, 1892, S. 135. Beresowski, Ueber die kompensatorische Hypertrophie der Schilddrüse, Ziegler's Beiträge zur patholog. Anatomie, Bd. 12, 1893, S. 122.

2) V. Horsley, Brit. med. Journal, 1885, I.

3) Gley, Arch. de Physiologie, Bd. 24, 1892, S. 664.

4) Horsley und Halliburton, Brit. med. Journ., 1885, I, S. 211. Halliburton, Bericht über chemische Untersuchungen der Gewebe und Organe in Fällen von Myxödem bei Menschen und Tieren, Clinic. soc. transact., Bd. 21, 1888, S. 14 (Ref. in Malys Jahresber. Bd. 18, 1889, S. 324). Vgl. auch Halliburton, Journ. of Path. and Bakteriol., 1892, S. 2.

5) Lehrbuch der chemischen Physiologie, 1893, S. 529.

6) Vgl. A. v. Eiselsberg, Wiener klin. Wochenschr., Bd. 5, 1892, S. 81. A. Kent, Journal of Physiol., Bd. 15, 1893, No. 3, S. 18.

der Therapie Recidive, welche aber durch erneute Darreichung von Schilddrüsenpräparaten beseitigt werden können.

Auch Hunde mit völlig ausgerotteten Schilddrüsen sollen sich längere Zeit erhalten lassen, wenn man ihnen Schilddrüsensubstanz zu fressen giebt; ja selbst die Krampfanfälle scheinen bei diesen Tieren durch subkutane Injektion von Schilddrüsenextrakt schnell sistiert zu werden [1]).

Nach den Erfahrungen über die Wirkung der Schilddrüsenexstirpation lag die Annahme nahe, daß in diesem Organ ein besonders für das Nervensystem schädliches Stoffwechselprodukt abgelagert und daselbst schnell entgiftet werde. Indessen muß diese Anschauung nach den Resultaten der Schilddrüsentherapie wohl fallen gelassen werden. Hiernach ist es fast sicher, daß die Glandula thyreoïdea eine specifische Substanz bildet, deren Fehlen in der Säftemasse in irgend einer Weise früher oder später zu vielfachen Störungen führt, welche allmählich das Leben unmöglich machen.

Ueber die Natur dieses Körpers, auf welchen die Wirkungen des Schilddrüsenextraktes zu beziehen sind, ist nur bekannt, daß er sehr widerstandsfähig und in heißem Wasser löslich ist [2]).

Die Untersuchung der Proteïnsubstanzen der Thyreoïdea [3]) hat ergeben, daß im neutralen, wäßrigen Auszug der frischen Drüse sowohl durch Einleiten von Kohlensäure als auch durch Zugeben von wenig Essigsäure eine starke Fällung entsteht, die sich im Ueberschuß der Essigsäure vollkommen löst. Beim Aufkochen des neutralen Extraktes erfährt dasselbe eine erhebliche Trübung durch die Koagulation nicht näher bestimmter Eiweißstoffe, nach deren Entfernung im Filtrat verdünnte Essigsäure, wie in der ursprünglichen Lösung, einen starken Niederschlag hervorruft, welcher in reinem Wasser unlöslich ist. Diese Substanz, sowie andere, durch sehr verdünnte Kalilauge aus der Drüsenmasse extrahierbare Proteïnstoffe bezeichnet Bubnow als „Thyreoprotine". Nach den Untersuchungen von Gourlay [4]) wären dieselben zu den Nukleoalbuminen zu stellen.

Außerdem sind fast nur die gewöhnlichen primären Zellbestandteile, bezw. ihre Zersetzungsprodukte, wie Hypoxanthin und Xanthin, aus der Schilddrüse gewonnen worden, ferner Fleischmilchsäure und Kreatinin [5]).

In der pathologisch veränderten Schilddrüse bei „Struma cystica"

S. Meltzer, Ueber Myxödem, Centralbl. f. Physiologie, 1894, No. 22, S. 698. C. A. Ewald, Ueber einen durch die Schilddrüsentherapie geheilten Fall von Myxödem etc., Berliner klin. Wochenschr., Januar 1895.

1) Vgl. auch Vassale, Neurolog. Centralblatt, April 1891.

2) E. Roos, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 21, 1896, S. 32.

3) Vgl. N. Bubnow, Beitrag zu der Untersuchung der chemischen Bestandteile der Schilddrüse des Menschen und des Rindes, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 1.

4) F. Gourlay, Ueber die Proteïnstoffe der Thyreoïdea und der Milz, Journ. of Physiology, Bd. 16, 1894, S. 23.

5) Vgl. hierüber Bubnow, a. a. O., S. 32—35 sowie R. Mascatelli, ebendas., Bd. 12, 1888, S. 416.

hat man darin neben viel Eiweißstoffen auch eine Mukoïdsubstanz [1]) und große Mengen von Cholestearin gefunden.

Die Nebennieren.

Womöglich noch dunkler als die physiologischen Funktionen der Schilddrüse sind diejenigen der Nebennieren, welche anatomisch ziemlich komplizierte Verhältnisse darbieten. Eine kompakte Masse epithelartiger Zellen umgiebt als „Rindensubstanz“ das als „Mark“ bezeichnete Innere der Drüse. Letzteres besteht aus einem bindegewebigen Gerüst, in welchem zahlreiche, durch große Zellen verbundene Nervenfasern verlaufen und in dessen Maschenräumen zu Gruppen angeordnete Epithelzellen liegen. Hiernach dürfte das Organ in gewisser Beziehung morphologisch einem Ganglion vergleichbar sein. Thatsächlich steht auch hiermit der Befund im Einklang, daß Reizung der Nebennieren die Darmperistaltik hemmt [2]).

Die Exstirpation beider Nebennieren bei Tieren ist zuerst von Brown-Séquard [3]) und auch in neuerer Zeit von anderen Autoren mit antiseptischen Vorsichtsmaßregeln ausgeführt worden. Die Tiere gehen hiernach auffallend schnell unter allgemeinen Lähmungserscheinungen zu Grunde, so daß man alle Ursache hat, die Nebennieren als lebenswichtige Organe anzusprechen. Durch Injektion des wäßrigen Drüsenextraktes dieser Gebilde soll sich das Leben der operierten Tiere verlängern lassen [4]).

In der menschlichen Pathologie wird eine Erkrankung der Nebennieren bei Morbus Addisonii (Addison 1855) wohl regelmäßig beobachtet, jener tödlich verlaufenden Krankheit, welche mit einer tiefen Broncefärbung der Haut einhergeht. Deshalb hat man die Regulation der Hautpigmentierung als eine der Funktionen dieser Organe betrachtet.

Vielleicht ist hiermit die Thatsache in Verbindung zu bringen, daß sich in den Nebennieren, und zwar in der Intercellularflüssigkeit der Marksubstanz, ein eigentümliches Chromogen vorfindet [5]). Dasselbe liefert beim Stehen des wäßrigen Auszuges an der Luft allmählich einen wasserlöslichen, karminroten Farbstoff. Derselbe entsteht dagegen augenblicklich beim Zusatz von oxydierenden Agentien, wie Chlor-, Brom- oder Jodwasser. Extrahiert man die Marksubstanz der Nebennieren mit sehr verdünnter Salzsäure, so bildet sich ein

---

1) Vgl. L. Liebermann, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., 1874, S. 436.

2) C. Jacobj, Beiträge zur physiologischen und pharmakologischen Kenntnis der Darmbewegungen, mit besonderer Berücksichtigung der Beziehung der Nebennieren zu denselben, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 29, 1891, S. 171.

3) Brown-Séquard, Compt. rend., 1857, II, S. 1036. Vergl. auch G. Tizzoni, Arch. ital. de biologie, Bd. 10, 1888, S. 372. Abelous u. Langlois, Compt. rend. soc. biol., Bd. 44, 1892, S. 165 u. 388. Vergl. hiergegen die Angaben von Pál, Wiener klin. Wochenschr., 1894, S. 899.

4) Brown-Séquard, Compt. rend. soc. biol., Bd. 44, 1892, S. 410.

5) Cloëz u. Vulpian, Compt. rend., 1857, II, S. 10. W. Krukenberg, Die farbigen Derivate der Nebennierenchromogene, Virchow's Arch., Bd. 101, 1885, S. 542. Hier findet sich die übrige Litteratur.

violettroter Niederschlag beim Uebersättigen der Flüssigkeit mit Ammoniak, was auf eine basische Natur des Pigmentes hindeutet. In Alkohol, Aether und Chloroform ist der Farbstoff unlöslich. Ein Spektrum zeigen seine wäßrigen Lösungen nicht.

Ferner finden sich in den Nebennieren neben nicht näher bestimmten Eiweißstoffen und Kollagen große Mengen von intensiv gelb gefärbten Fetten. Von Salzen soll besonders Chlorkalium reichlich vorhanden sein [1]). Außerdem hat MANASSE [2]) aus dem alkoholischen Extrakt eine jekorinartige Substanz gewonnen, welche beim Kochen mit Barytwasser in Fettsäuren, Neurin, Glycerinphosphorsäure und Traubenzucker zerfällt, aber dennoch in ihren Eigenschaften vom Jekorin in mancher Beziehung abweicht, namentlich nicht direkt alkalische Kupferlösung reduziert. Endlich sind in der Nebennierensubstanz nachgewiesen: Lecithine, Inosit [3]) und merkwürdigerweise Brenzkatechin [4]).

Die älteren Behauptungen, daß Gallensäuren sowie Harnbestandteile, namentlich Hippursäure und Benzoësäure in den Nebennieren zu finden seien, sind durch neuere Untersuchungen endgiltig widerlegt worden [5]). Diese Stoffe gelangen nämlich, wenn sie daselbst gefunden werden, erst nach dem Tode durch Imbibition aus der benachbarten Gallenblase und Niere in das Gewebe der Nebennieren.

Spritzt man gesunden Tieren wäßrige Extrakte der Nebennierensubstanz ins Blut, so sollen dieselben unter Lähmungserscheinungen sterben. Nach MARINO-ZUCO [6]) ist die Ursache dieser Vergiftung das in der Flüssigkeit vorhandene glycerinphosphorsaure Neurin, welches sich aber vielleicht erst bei der Darstellung der Extrakte durch eine Zersetzung von Lecithinen bezw. von nicht giftigem Cholin bilden dürfte.

Die Nieren.

Die ausgespülte Nierensubstanz, welche beim Menschen 82—83 Proz. Wasser enthält, soll im frischen Zustande alkalisch reagieren, um bald infolge von Milchsäurebildung saure Reaktion anzunehmen [7]).

---

1) CLOËZ u. VULPIAN, a. a. O.

2) P. MANASSE, Ueber zuckerabspaltende, phosphorhaltige Körper in Leber und Nebenniere, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 485 u. ff.

3) KÜLZ, Sitzungsber. d. Marburger Ges. zu Bef. d. ges. Naturwiss., 1876, No. 4.

4) KRUKENBERG, a. a. O., sowie H. BRUNNER, Chem. Centralbl., 1892, I, S. 758.

5) E. STADELMANN u. K. BEIER, Ueber das Vorkommen von Gallensäuren, Hippursäure und Benzoësäure in den Nebennieren, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 380.

6) F. MARINO-ZUCO, Chemische Untersuchungen über die Nebennieren, Arch. d. biol. ital., Bd. 10, 1888, S. 325. GUARNIERI u. MARINO-ZUCO, Experimentelle Untersuchungen über die giftige Wirkung des Wasserauszuges der Nebennieren, ebendas., S. 334. Vgl. auch die neueren Publikationen von N. CYBULSKI, Ref. im Centralbl. f. Physiol., Bd. 9, 1895, S. 172.

7) HALLIBURTON, Die Proteïnstoffe der Nieren- und Leberzellen, Journ. of Physiol., Bd. 13, 1893, S. 806.

Ueber die Bestandteile der Nieren ist etwas Besonderes nicht zu bemerken, da sie von den Bestandteilen der übrigen zellreichen Organe kaum abweichen. Allenfalls wäre das Vorkommen des Inosits im Nierengewebe zu erwähnen, welchem in der Niere der Rochen und Haifische der Scyllit entspricht [1]).

Von Proteïnstoffen hat man aus der Niere isoliert [2]): ein bei 52° C koagulierendes Globulin und ein bei 63° C gerinnendes Nukleoalbumin. Serumalbumin soll das völlig von Lymphe befreite Nierengewebe nicht enthalten. Dagegen finden sich in demselben Spuren von Mucin, offenbar aus dem interstitiellen Bindegewebe stammend.

Speicheldrüsen und Pankreas.

In den Speicheldrüsen finden sich verschiedene Eiweißstoffe, besonders auch ein Nukleoalbumin [3]), Ptyalinogen und die gewöhnlichen Mineralsalze. Ferner enthalten die schleimführenden Gl. sublingualis und submaxillaris auch Mucin. Bringt man diese Drüsen durch wiederholte Reizung zur Sekretion, so verlieren sie allmählich ihr gesamtes Mucin, welches erst in der folgenden Ruheperiode neu gebildet wird [4]).

Das Pankreas enthält viel Eiweißstoffe, Nukleoalbumine und die 3 Zymogene des Trypsins, Ptyalins und Steapsins. Ferner sind in den Extrakten dieses Organs Leucin, Tyrosin, sämtliche Nukleïnbasen, sowie freie Fettsäuren gefunden worden. Doch scheint es fraglich, inwieweit die letzteren Stoffe in dem Organ präformiert sind. Vielmehr liegt die Annahme nahe, daß dieselben erst durch die verdauende Wirkung der Pankreasenzyme aus den genuïnen Eiweißstoffen, Nukleoalbuminen [5]) und Fetten entstanden sind. Endlich hat man auch in der Drüse Inosit und Fleischmilchsäure nachgewiesen.

Wenn man die zerkleinerte und vorher rein präparierte Pankreasdrüse vom Rind in Wasser kocht, so erhält man leicht ein ganz klares, blaßgelb gefärbtes Filtrat, in dem ein vorsichtiger Zusatz von verdünnter Salz- oder Essigsäure einen reichlichen, feinflockigen Niederschlag bewirkt. Durch wiederholtes Auflösen in Wasser mit Hilfe von möglichst wenig Alkali und Wiederausfällen mit einer Säure kann dieser Niederschlag gereinigt werden. Er besteht aus einem hoch zusammengesetzten Proteïde, welches sich aus Eiweiß, einem Kernnukleïn und einem Kohlehydrat zusammensetzt und daher als ein Nukleoglykoproteïd zu bezeichnen ist [6]). Beim Kochen mit Salzsäure liefert die Substanz unter anderem viel Nukleïnbasen, besonders Guanin,

---

1) Frerichs u. Städeler, Mitteil. der Züricher naturforsch. Ges., 1855.

2) Vgl. besonders die neueren Arbeiten von Lönnberg, Beiträge zur Kenntnis der Eiweißkörper der Nieren etc., Skand. Arch., Bd. 3, 1892, S. 1, sowie Halliburton, a. a. O.

3) Vgl. Hammarsten, Ueber das Mucin der Submaxillardrüse, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 174 u. ff.

4) Heidenhain, Hermann's Handb. d. Physiol., Bd. 5, I, 1880.

5) Vgl. besonders M. Nencki, Zur Kenntnis der pankreatischen Verdauungsprodukte des Eiweißes, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 28, 1895, S. 562—563.

6) Vgl. O. Hammarsten, Zur Kenntnis der Nukleoproteïde, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 20—33.

sowie eine Pentaglykose [1]). Löst man dagegen die Verbindung in verdünnter Salzsäure und giebt Pepsin hinzu, so scheidet sich allmählich ein sehr phosphorreiches Nukleïn ab.

Das Nukleoglykoproteïd der Pankreasdrüse enthält etwa 43 Proz. C, 5 Proz. H, 17 Proz. N, 0,7 Proz. S und 4,5 Proz. P. Außerdem ist es stark eisenhaltig. Uebrigens kommt es in der Drüse nicht präformiert vor, sondern entsteht vielmehr erst beim Sieden des Organs mit Wasser durch Zersetzung eines anderen, noch weit mehr komplizierten Nukleoglykoproteïdes. Dieses letztere spaltet sich beim Kochen in koagulierendes Eiweiß und in das beschriebene einfachere Nukleoglykoproteïd, welches als Alkaliverbindung in dem Filtrat gelöst bleibt, um daraus durch Zusatz von Säure gefällt zu werden.

Die Milchdrüsen.

Die Zellen dieser Drüsen enthalten neben den gewöhnlichen Komponenten des Protoplasmas vorwiegend ein Nukleoglykoproteïd [2]), welches wahrscheinlich mit der specifischen Funktion des Organs in Beziehung steht, indem daraus einerseits das Kaseïn und andererseits der Milchzucker sich bilden kann.

Die fragliche Substanz geht beim Digerieren der gehörig ausgewaschenen Milchdrüse mit sehr verdünntem Alkali neben echten Eiweißstoffen in Lösung und bildet dann eine zähe, fadenziehende Flüssigkeit, aus welcher das Nukleoglykoproteïd durch verdünnte Essigsäure wieder gefällt wird. Es liefert beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren neben Eiweiß und Phosphorsäure eine reduzierende Substanz. Bei der Magenverdauung entsteht daraus ein Paranukleïn.

Ganz ähnlich, wie dies bei der Pankreasdrüse geschildert wurde, scheint auch das Nukleoglykoproteïd der Milchdrüse beim Kochen des frischen Organs mit Wasser unter Abspaltung von koagulierendem Eiweiß in ein weniger hoch zusammengesetztes Nukleoglykoproteïd zu zerfallen, welches in das siedende Wasser übergeht, um daraus durch Zusatz von wenig Säure gefällt zu werden.

Erwärmt man die zerkleinerte und in physiologischer Kochsalzlösung zerriebene frische Milchdrüse einige Zeit bei Körpertemperatur, so bildet sich durch einen anscheinend vom Drüsenprotoplasma eingeleiteten Spaltungsprozeß Milchzucker. Doch scheint vorher ein anderes, mit Glykogen nicht identisches kolloïdes Kohlehydrat zu entstehen [3]).

Pathologisch finden sich bisweilen in der Milchdrüse vorwiegend mit Fett erfüllte Balggeschwülste. Diese „Buttercysten“ genannten

---

1) Vgl. hierüber auch E. Salkowski, Ueber die Pentosurie etc., Berliner klin. Wochenschr., 1895, No. 17, Sep. S. 8—11.

2) Hammarsten, a. a. O. S. 19 u. 32. Vgl. ferner die älteren Untersuchungen von Bert, Gaz. hebdom., 1879, No. 2.

3) Vgl. H. Thierfelder, Zur Physiologie der Milchbildung, Pflüger's Arch., Bd. 32, 1883, S. 619. Nach Landwehr dürfte dasselbe mit dem tierischen Gummi identisch sein (vgl. Pflüger's Arch., Bd. 40, 1887, S. 21 u. ff.).

Gebilde enthalten außerdem meist auch die übrigen Milchbestandteile, nämlich etwas Kaseïn, Albumin und Milchzucker [1]).

Bei gewissen niederen Tieren finden sich drüsige Organe, welche bekannte Farbstoffe liefern und daher hier erwähnt werden sollen.

So besitzen viele Cephalopoden einen als Exkretionsorgan zu betrachtenden birnförmigen Sack (Tintenbeutel), dessen stielförmiger Ausführgang neben dem After nach außen mündet. Das Organ birgt eine intensiv braunschwarz gefärbte Flüssigkeit, welche willkürlich entleert werden kann und dann den Tieren zu einem Schutzmittel wird, indem sie dieselben in eine dunkle Wolke einhüllt.

Der betreffende Farbstoff, die sogenannte Sepia, ist stickstoff- und schwefelhaltig und scheint zu den Melaninen zu gehören [2]). Das Pigment bildet etwa 80 Proz. von dem völlig eingetrockneten Sekret. Außerdem enthält die gefärbte Flüssigkeit der Tintenfische noch eine schleimartige Substanz und beträchtliche Mengen von Mineralsalzen.

In ähnlicher Weise besitzen einige Schnecken, nämlich gewisse Murex- und Purpura-Arten, in der Decke der Atemhöhle zwischen Kiemen und Mastdarm die sogenannte Purpurdrüse, eine weißlich-gelbe Drüsenmasse, aus welcher sich eine farblose Flüssigkeit entleert. Diese enthält ein Chromogen, das in wäßriger Lösung durch die Einwirkung des Sonnenlichtes sehr schnell in ein prachtvoll rotviolettes Pigment, den „echten Purpur“, übergeführt wird. Derselbe war besonders im Altertum wegen seiner Beständigkeit sehr geschätzt.

Die Weibchen einiger Arten von Schildläusen, namentlich die in Ost- und Westindien gezüchteten Coccus cacti coccionelliferi, scheiden aus gewissen Organen eine purpurrot gefärbte Flüssigkeit ab, welche als „Cochenille“ oder, zu einer Malerfarbe präpariert, als „Karmin“ in den Handel kommt. Der betreffende, nach einem ziemlich komplizierten Reinigungsverfahren aus absolutem Alkohol in roten Prismen krystallisierende Farbstoff ist die Karminsäure (Methyldioxynaphtochinon) [3]), von der Zusammensetzung $C_{11}H_{12}O_6 + 2H_2O$, deren Ammoniaksalz besonders prachtvoll gefärbt erscheint und ein dem Blutfarbstoff ähnliches Spektrum besitzt. Durch Kochen mit Salpetersäure erhält man daraus Trinitrooxytoluylsäure (Nitrococcussäure) $C(NO_2)_3.OH.CH_3.COOH$. Außer der Karminsäure findet sich in der Cochenille noch Tyrosin und eine zuckerähnliche Substanz.

---

1) Vgl. A. Smita, Chemische Untersuchung des Inhaltes einer Buttercyste, Wiener klin. Wochenschr., 1890, No. 29.

2) Vgl. Hosaeus, Arch. de Pharm., Bd. 120, 1861, S. 27, sowie Schwarzenbach, Jahresber. über die Fortschritte der Chemie, 1862, S. 539. Vgl. ferner Nencki u. Sieber, Weitere Beiträge zur Kenntnis der tierischen Melanine, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 24, 1887, S. 17.

3) W. v. Miller u. G. Rohde, Zur Kenntnis des Cochenillefarbstoffs, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 26, 1893, S. 2647. E. Schunck u. L. Marchlewski, Zur Kenntnis der Karminsäure, ebendas., Bd. 27, 1894, No. 16, S. 2979.

Sechster Abschnitt.

Eier und Sperma.

Die Eier des Menschen und der höheren Säugetiere sind wegen ihrer winzigen Kleinheit bisher nicht Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Die einzigen Säuger, welche ziemlich große Eier produzieren, sind die in Australien und Neuholland lebenden Kloakentiere (Monotremata). Diese lassen ihre Eier, wie erst im letzten Jahrzehnt entdeckt worden ist, aus dem Uterus in den Hautbeutel gelangen, um sie daselbst auszubrüten. Indessen bilden auch die Eier der monotremen Säugetiere im extrauterinen Zustande einen äußerst seltenen Fund und sind deshalb noch kaum analysiert worden.

Viel leichter lassen sich die verhältnismäßig großen Eier der Reptilien, Amphibien, Fische und besonders der Vögel beschaffen, von denen speciell die Hühnereier in ihrer Zusammensetzung genügend bekannt sind.

Alle Eier der Wirbeltiere sind von einer Schalenhaut umgeben, welche bei den verschiedenen Species in ihrem Verhalten wechselt, meist aber aus Keratin besteht. Einige Eihäute nähern sich in ihren Eigenschaften dem Elastin, ohne indessen jemals, wie es scheint, alle Eigenschaften dieser Albuminoïdgruppe ausnahmslos zu besitzen. Mucin ist bisher nur als Hülle der Froscheier gefunden worden [1]).

Aus einem typischen Keratin besteht die Eischalenhaut der Hühner [2]) und vermutlich der Vögel überhaupt, sowie der Eier von Scyllium stellare [3]). Auch bei anderen Selachiern sind die Eischalen keratinöser Natur, so bei Raja quadrimaculata [4]), bei Myliobatis

---

1) Giacosa, Studien über die chemische Zusammensetzung des Eies und seiner Hüllen beim Frosch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 40. Wolfenden, Journ. of Physiology, Bd. 5, 1884, S. 91.

2) O. Hammarsten und V. Lindwall, Ueber die Schalenhaut des Hühnereies, Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 11, 1881, S. 38. Vergl. auch W. Krukenberg, Vergleichend-physiologische Studien, II, 1. Abteil., 1882, S. 66.

3) W. Krukenberg, a. a. O.

4) L. Schenk, Die Eier von Raja quadrimaculata, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 68, I, 1874, S. 363.

aquila[1]) und, wie ich hinzufügen kann, bei Pristiunis melanostomus. Dasselbe ist nach meinen Befunden der Fall bei gewissen Sauriern und Hydrosauriern, nämlich bei Calotes jubatus, Ptychozoon homalocephalus und Crocodilus biporcatus. Dagegen weicht die Eischale eines Kloakentieres, nämlich der Echidna aculeata[2]), in ihrem Verhalten insofern von den echten Keratinen ab, als sie vom Magensaft, wenn auch ungemein schwer, so doch verdaut wird.

Dem Elastin steht in ihren Eigenschaften die Schalenhaut von Tropidonotus natrix[3]) sehr nahe, welcher sich nach den Befunden von KRUKENBERG[4]) die Eihaut von Mustelus laevis anschließen dürfte.

Viele der angeführten Schalenhäute sind mit qualitativ und quantitativ wechselnden Mengen von Mineralsalzen imprägniert, besonders lassen sich darin Calcium, Magnesium, Kohlensäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, aber auch Spuren von Eisen und Kieselsäure nachweisen[5]).

Bei den Vögeln sowie bei einigen Sauriern und Hydrosauriern wird die organische Grundsubstanz der Eischalen vollkommen von Kalksalzen überkleidet. Die Analysen derselben haben im allgemeinen ergeben[6]), daß die Eischalen neben 3—6 Proz. organischer Substanz über 90 Proz. Calciumkarbonat enthalten. Auch wurde in den meisten Fällen etwas Magnesiumkarbonat und Calciumphosphat gefunden, welche sich auf den Rest in etwa gleichen Mengen verteilen. Doch können die Magnesia und die Phosphorsäure auch fehlen und ist dann meist der kohlensaure Kalk entsprechend vermehrt. Es scheint, daß die Art der Nahrung einen gewissen Einfluß auf die Zusammensetzung der Eischalensalze besitzt.

Bei den Wirbellosen bestehen die Eihüllen wohl vorwiegend aus Chitin oder Skeletinen. Daß aber auch bei ihnen keratinöse Eischalen vorkommen, haben die Befunde von KRUKENBERG und W. ENGEL an Murex[7]) wahrscheinlich gemacht.

---

1) W. KRUKENBERG, Ueber die Verschiedenartigkeit des organischen Substrats der Eischalen von Wirbeltieren, Vergleichend-physiologische Studien, II, 1. Abteil., 1882, S. 62—68.

2) Vergl. R. NEUMEISTER, Ueber die Eischalenhäute von Echidna aculeata (E. hystrix) und der Wirbeltiere im allgemeinen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 13, 1895, S. 413. Hier findet sich die übrige Litteratur über die Eischalen.

3) HILGER, Ueber die chemischen Bestandteile des Reptilieneies, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 6, 1873, S. 165. W. ENGEL, Beiträge zur Kenntnis der organischen Grundsubstanz der Schalen von Reptilieneiern, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 378.

4) W. KRUKENBERG, Ueber die chemische Beschaffenheit der Eischale von Mustelus laevis und Tropidonotus natrix, Vergleichend-physiologische Studien, II, 2. Abteil., 1882, S. 91.

5) Vergl. R. NEUMEISTER, a. a. O. S. 418—420.

6) Vergl. W. WICKE u. BRUMMERSTÄDT, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 95, 1855, S. 376. W. WICKE, ebendas., Bd. 97, 1856, S. 360 und B. WICKE, ebendas., Bd. 125, 1863, S. 78. R. NEUMEISTER, a. a. O. S. 420.

7) Vergl. W. KRUKENBERG, Fortgesetzte Untersuchungen über die Skeletine, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 4, 1886, S. 246 und W. ENGEL, a. a. O. sowie besonders auch Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1891, S. 345.

Die Pigmente, welche die verschiedenen Färbungen der Vogeleierschalen bedingen, scheinen Derivate des Blutfarbstoffs zu sein[1]. So wird die Färbung der blauen bis grünen Schalen durch ein Pigment (Oocyanin) veranlaßt, welches dem Biliverdin mindestens sehr nahe steht, während aus den dunkeln und rötlichen Eierschalen (Oorhodeïn) nach dem Auflösen derselben in verdünnter Salzsäure ein Farbstoff in die Flüssigkeit übergeht, welcher sich wie Hämatoporphyrin verhält. Außer den genannten Pigmenten unterscheidet man noch das in seiner chemischen Stellung zweifelhafte grüne Oochlorin in den Eischalen der Strauße und der Kasuare, sowie das gelbe Ooxanthin in denjenigen der Krypturiden.

Die chemischen Untersuchungen über die Eisubstanzen beziehen sich ganz vorwiegend auf die Hühnereier, über welche daher zunächst berichtet werden soll.

Das Gewicht eines solchen Eies beträgt etwa 40 g, doch kommen auch Exemplare vor, welche bis zu 70 g wiegen. Hiervon macht die Eischale etwa 12 Proz. aus, so daß sich der Inhalt des Eies etwa auf 88 Proz. vom Gesamtgewichte berechnet[2].

Das schwach gelblich gefärbte Eierweiß läßt sich leicht mechanisch von dem gelben Eidotter trennen. Zur Beseitigung der feinen, gleich der Eihaut aus Keratin bestehenden Membranen, welche das Eierweiß fachwerkartig durchsetzen, preßt man dasselbe am einfachsten durch ein Leintuch, worauf man eine deutlich alkalisch reagierende Flüssigkeit erhält, welche sich ziemlich gut filtrieren läßt. Sie enthält etwa 86 Proz. Wasser, etwas über $^1/_2$ Proz. Salze, darunter viel Chlornatrium und Chlorkalium, etwas Traubenzucker[3], sehr wenig Fett, Seifen, Lecithin und Cholestearin, sowie Spuren eines Luteïn genannten Lipochroms (vgl. Teil I, S. 69), wie sich aus den Spektralerscheinungen erweisen läßt. In der Hauptsache aber besteht das Eierweiß aus Proteïnstoffen.

Diese sind: das Ovalbumin, eine eigentümliche Albuminsubstanz, welche in einer 1—3-proz. Lösung, unabhängig von einem größeren oder geringeren Salzgehalt der Flüssigkeit, schon bei etwa 56° C koaguliert. In konzentrierteren Ovalbuminlösungen dagegen nimmt man mit einer Vermehrung des Eiweißgehaltes auch ein Ansteigen der Koagulationstemperatur wahr[4]. In verdünntem schwefelsauren Ammoniak gelöst, scheidet sich das Ovalbumin in Verbindung mit Ammoniumsulfat bei langsamem Verdunsten des Lösungsmittels

1) Vergl. Sorby, Proc. Zool. Soc. London, 1875, S. 351. L. Liebermann, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 11, 1878, S. 606, sowie besonders W. Krukenberg, Die Farbstoffe der Vogeleierschalen, Verhandl. d. Physik.-mediz. Ges. zu Würzburg, Bd. 17, 1883, S. 109.

2) Vergl. J. König, Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel, Berlin 1893, II, S. 202.

3) Vergl. besonders E. Salkowski, Zur Chemie des Albumens des Hühnereies, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch., 1893, No. 31. Aeltere Angaben stammen C. G. Lehmann, 1853 u. G. Meissner, 1859.

4) Corin u. Berard, Beitrag zum Studium der Albuminstoffe des Eiereiweißes, Arbeiten aus dem physiologischen Institut zu Lüttich, Bd. 2, 1888, S. 170. Vergl. auch Bondzyński u. Zoja, Ueber die fraktionierte Krystallisation des Eieralbumins, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 11.

in wohlausgebildeten Krystallen ab, welche etwa 0,55 Proz. phosphorsauren Kalk enthalten [1]). Da letzterer an und für sich unlöslich ist, scheint er an das Ovalbumin molekular gebunden zu sein. Im Gegensatz zum ungereinigten Serumalbumin wird das salzhaltige Albumin des Eierweißes durch Behandlung mit Aether allmählich koaguliert [2]).

Ferner enthält das Eierweiß mehrere Globuline, welche höchstens etwa 7 Proz. der Gesamteiweißmenge ausmachen [3]). Sie können durch Verdünnen der Eierweißlösung mit viel Wasser, ferner durch Dialyse oder durch Sättigung der Flüssigkeit mit Magnesiumsulfat nachgewiesen und isoliert werden. Zum größten Teil werden die Eierweißglobuline auch durch Kohlensäure, wenig Essigsäure oder verdünnte Salzsäure [4]) gefällt. Der eine dieser Eiweißkörper soll bei 57°, der andere bei 67° C koagulieren [5]).

Säuert man eine verdünnte Eierweißlösung gerade schwach mit Essigsäure an und bringt die eben genannten Eiweißstoffe durch Aufkochen zur Koagulation, so giebt das wäßrige Filtrat noch starke Biuretreaktion, und es läßt sich nach dem Konzentrieren des Filtrates durch Aussalzen mit Ammoniumsulfat noch eine weitere Proteïnsubstanz gewinnen, welche zu den Proteïden gehört. In reinem Wasser bei jeder Temperatur leicht löslich, verhält sich dieser Körper gegen Salpetersäure und Kochsalz, Ferrocyankalium und Essigsäure sowie gegen alle übrigen Fällungsmittel ganz indifferent. Nur seine vollkommene Aussalzbarkeit durch Ammoniumsulfat unterscheidet ihn äußerlich von den Peptonen. Ich habe dieses Proteïd zuerst als „Pseudopepton“ beschrieben [6]). Da dasselbe beim Kochen mit verdünnten Säuren eine reduzierende Substanz abspaltet, wird es passender nach einem Vorschlage von Mörner [7]) als „Ovomukoïd“ bezeichnet.

Während das Eierweiß der Hühner und der meisten anderen Nestflüchter, mit Ausnahme der Kibitze, beim Kochen zu einer kompakten, völlig undurchsichtigen Masse erstarrt, bleibt das Weiße in den Eiern der nackt- und blindgeborenen Vögel (Schwalbe, Krähe, Hänfling, Fink, Drossel etc.) beim Sieden vollkommen durchsichtig, indem daraus eine deutlich fluorescierende Gallerte entsteht.

---

1) Vergl. F. Hofmeister, Ueber Krystallisation des Eieralbumins, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 165 und Bd. 16, 1892, S. 187. Gabriel, ebendas., Bd. 15, 1891, S. 456. Bondzyński u. Zoja, a. a. O. S. 12.

2) B. Aronstein, Ueber die Darstellung salzfreier Albuminlösungen etc., Pflüger's Arch., Bd. 8, 1874, S. 92.

3) H. Dillner, Ueber Globuline im Hühnereierweiß, Ref. in d. Jahresberichten über d. Fortschritte der Physiologie von Hofmann u. Schwalbe, Bd. 14, 1885, S. 374.

4) Vergl. E. Schütz, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 581 u. 582.

5) Corin u. Berard, a. a. O.

6) Vergl. R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 369—373. E. Salkowski, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch., 1893, No. 31 u. 43.

7) Th. Mörner, Ueber eine im Hühnereiweiß in reichlicher Menge vorkommende Mukoïdsubstanz, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1893, S. 525.

Indessen unterscheidet sich dieses durchsichtige Eierweiß der Nesthocker, welches von TARCHANOFF [1]) als „Tataeiweiß“ bezeichnet wird, prinzipiell nicht von dem der übrigen Vögel. Seine eigentümliche Gerinnungsweise ist wahrscheinlich nur auf einen besonderen Reichtum an basischen Salzen zurückzuführen, so daß sich beim Kochen gallertig erstarrendes Alkalialbuminat bildet. Legt man Hühnereier 2—3 Tage lang in 10-proz. Kalilauge, so diffundiert etwas Alkali in das Eierweiß hinein, und man erhält dann beim Sieden der Eier künstliches „Tataeiweiß“, welches mit dem natürlichen der Nesthocker die größte Aehnlichkeit besitzt.

Der gelbe, kaum 6 Proz. Wasser [2]) enthaltende Eidotter der Hühner ist von einer äußerst dünnen Haut umgeben, welche in Magensaft ganz unverdaulich ist. Auch im übrigen verhält sich die Membran wie die Eischalenhaut und wie die feinen, das Eierweiß durchsetzenden Häute. Doch weicht das Dotterhäutchen von diesen keratinösen Gebilden darin ab, daß es durch Pankreassaft allmählich gelöst wird [3]).

Der Dotter bildet eine schwach alkalisch reagierende, in Wasser nur sehr unvollkommen lösliche Emulsion. Beim Schütteln derselben mit Aether entsteht leicht eine gelbe Lösung, welche reichliche Mengen von Fetten, Lecithinen, Cholestearin und das Pigment aufnimmt, während vorwiegend eiweißartige Stoffe im Rückstande bleiben, welche nach wiederholtem Ausziehen mit Aether vollkommen farblos werden. Sie lösen sich in 10 Proz. Kochsalz, um beim Verdünnen mit Wasser wieder gefällt zu werden.

Die wäßrige, beim Erwärmen koagulierende Lösung der Proteïnsubstanzen enthält auch etwas Traubenzucker und anorganische Salze, nämlich Chloride, Magnesia- und Kalksalze sowie etwas Kieselsäure, während anorganische Phosphorsäure und Schwefelsäure fehlen [4]). Die Gesamtheit der Mineralsalze beträgt etwas über 1 Proz. vom Gewicht des frischen Dotters. Namentlich aber findet sich in der wäßrigen Flüssigkeit neben einfachen Eiweißstoffen, besonders Vitellinen, die lockere Verbindung eines Lecithins mit Eiweiß (vergl. Teil I, S. 34 u. 71). Dieses „Lecithalbumin“ giebt beim Erwärmen mit Alkohol unter Abspaltung von koagulierendem Eiweiß das Lecithin an den heißen Weingeist ab. Mehrfach wurde endlich schon das Hämatogen des Vogeleidotters erwähnt, aus welchem sich bei der Bebrütung das Hämoglobin des jungen Vogels bildet (vergl. Teil I, S. 41, 311 u. ff.). Dieses eisenhaltige Nukleïn ist gleich dem eben erwähnten Lecithin im Dotter an einen vitellinartigen Eiweißkörper

---

1) TARCHANOFF, Ueber die Verschiedenheiten des Eiereiweißes bei befiedert geborenen (Nestflüchtern) und bei nackt geborenen (Nesthockern) Vögeln, Pflüger's Arch., Bd. 31, 1883, S. 368. „Ueber Hühnereier mit durchsichtigem Eiweiß“, ebendas., Bd. 39, 1886, S. 476. „Weitere Beiträge zur Frage von den Verschiedenheiten zwischen dem Eiweiße der Nesthocker und Nestflüchter“, ebendas., S. 485.

2) J. KÖNIG, a. a. O.

3) Vgl. R. NEUMEISTER, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 13, 1895, Anm. S. 416.

4) Vgl. L. LIEBERMANN, Embryochemische Untersuchungen, Pflüger's Arch., Bd. 43, 1888, S. 71 u. ff.

gebunden und infolgedessen wie das Lecithalbumin in dem salzhaltigen Wasser löslich. Giebt man aber verdünnte Salzsäure und Pepsin zu dieser Flüssigkeit, so wird die nukleoalbuminartige Verbindung unter Abspaltung des sich ausscheidenden Hämatogens zerlegt.

Ganz ähnliche Eiweißverbindungen wie der Dotter des Hühnereies scheinen die Eier der Knochenfische zu enthalten. Wenn man z. B. den Rogen des Karpfens, namentlich während der Laichzeit, mit Wasser und Sand zerreibt, so erhält man eine stark opalisierende, eiweißhaltige, in der Hitze gerinnbare Lösung, welche zur Entfernung der Fette im Scheidetrichter einige Male leicht umgeschüttelt werden kann. Die nach mehrstündigem Stehen klar gewordene untere wäßrige Schicht giebt dann nach dem Filtrieren beim Eintropfen in destilliertes Wasser eine wolkige Fällung, die sich beim nachfolgenden Einleiten von Kohlensäure bald zu einem flockigen Niederschlag gestaltet. Derselbe giebt sämtliche Farbenreaktionen der Eiweißkörper und löst sich in verdünnten Alkalien, Säuren und Neutralsalzen. Man hat dieses phosphor- und eisenhaltige Präparat als „Ichthulin" bezeichnet [1]). Indessen ist dasselbe offenbar keine einheitliche Substanz; vielmehr handelt es sich, wie im Dotter des Hühnereies, im wesentlichen um Eiweiß(Vitellin-)Verbindungen einerseits mit einem eisenhaltigen Nukleïn und andererseits mit einem Lecithin. Denn setzt man das in verdünnter Salzsäure gelöste „Ichthulin" der Magenverdauung aus, so scheidet sich allmählich ein eisenhaltiges Paranukleïn aus, während zugleich ein lecithinartiger Körper abgespalten wird, dessen Komponenten nach dem Abfiltrieren der sauren Verdauungsflüssigkeit sich durch Alkohol-Aether aus dem Rückstand extrahieren lassen. Kocht man ferner das durch die Magenverdauung aus dem Ichthulin gewonnene Paranukleïn mit verdünnten Mineralsäuren, so erhält man als Zersetzungsprodukte desselben neben Phosphorsäure auch Traubenzucker, so daß man allen Grund hat, das Ichthulin als ein Gemenge von Lecithalbuminen mit einem Nukleoglykoproteïd zu betrachten, welch letzteres sich aus Eiweiß und einem eisenhaltigen Glykoparanukleïn zusammensetzt.

Ob die als „Dotterplättchen" (vgl. Teil I, S. 34) beschriebenen Eiweißkrystalle in den Eiern der Fische und Amphibien aus reinem Vitellin oder aus den eben besprochenen Verbindungen dieses Eiweißkörpers mit Lecithinen oder Nukleïnen bestehen, ist nicht bekannt.

Das gelbe Lipochrom im Dotter der Hühnereier (Luteïn) [2]) läßt sich leicht nach der früher mitgeteilten Methode (vgl. Teil I, S. 69) durch Verseifung des Dotters mit alkoholischer Kalilauge, Fällung der gebildeten Seifen mit Calciumchlorid und Extrahieren mit Petroläther gewinnen. Da das von Fetten befreite Pigment sehr lichtempfindlich ist, müssen die gesamten Operationen bei Ausschluß des direkten Tageslichtes vorgenommen werden. Nach den Befunden

---

1) Vgl. M. Gobley, Journ. de Pharm. et de Chim., Bd. 17, 1850, S. 401. A. Valenciennes u. Frémy, Compt. rend., Bd. 38, 1854, S. 471. G. Walter, Zur Kenntnis des Ichthulins und seiner Spaltungsprodukte, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 477.

2) Vgl. Holm und Städeler, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 100, 1867, S. 142. Thudichum, Ueber das Luteïn, Centralbl. f. d. med. Wissensch., Bd. 7, 1869, S. 1.

von MALY[1]) enthält der Eidotter von Maja squinado, einer Seekrabbe, außer dem gelben Lipochrom (Vitelloluteïn) auch einen roten Fettfarbstoff, der als „Vitellorubin" bezeichnet wird.

Nach der Befruchtung des Eies beginnen entweder im Uterus oder außerhalb desselben unter dem Einfluß der Bruttemperatur jene mannigfaltigen, von komplizierten morphologischen Veränderungen begleiteten synthetischen Vorgänge und Umsetzungen der verschiedenen Eistoffe, welche schließlich zur Bildung des jungen Tieres führen. Daß während dieser Zeit auch bei den außerhalb des Uterus zur Entwicklung gelangenden Eiern ein reger respiratorischer Gaswechsel auf dem Wege der Diffusion durch die Eischale hindurch stattfindet, ist wiederholt nachgewiesen worden[2]).

Dieser Gasaustausch ist anfangs nur ein sehr geringer, er steigert sich aber allmählich mit dem Fortschreiten der Bebrütung. Während in dieser Zeit die Vogeleier schon gegen ein geringes Absinken der äußeren Temperatur von der Körperwärme ziemlich empfindlich sind, ist dies bei niederen Tieren, deren Eier an geschützten und möglichst warmen Orten abgesetzt werden und die Fähigkeit der spontanen Entwickelung besitzen, viel weniger der Fall. Hier hat sich feststellen lassen[3]), daß die respiratorische Thätigkeit der Eier mit der äußeren Temperatur parallel geht. Bei 0° hört die Atmung und somit wohl auch die Entwicklung des Embryos vollkommen auf, ohne daß hierdurch die Lebensfähigkeit der Eier Einbuße erleidet. Ebenso wie durch Abkühlung, läßt sich durch eine langsame Eintrocknung der Eier in wasserfreier Luft ihre Respiration vorübergehend vollkommen unterbrechen, welche dann nach der Zufuhr von Feuchtigkeit und Wärme bald wieder erwacht (vergl. Teil I, S. 111). Dagegen wird durch einen längeren Einschluß der Eier in einen kleinen, entsprechend erwärmten, luftdichten Raum ihre Lebensfähigkeit zerstört, indem offenbar durch Ansammlung von Kohlensäure und Sauerstoffmangel Asphyxie eintritt.

An Vogeleiern hat sich ferner feststellen lassen[4]), daß im Verlaufe der Bebrütung das Gewicht der Trockensubstanz des gesamten Eiinhaltes, trotz der nachweisbaren Aufnahme von Sauerstoff, bedeutend abnimmt. Und zwar beteiligen sich an diesem Verlust in erster Linie die Fette, aber auch die Eiweißstoffe. Sie werden zum Teil offenbar zu Wasser und Kohlensäure verbrannt, welch letztere aus dem Ei diffundiert. Die Eischalen bleiben in ihrer Masse während der Entwicklung des jungen Tieres vollkommen unverändert. Hieraus folgt, daß der Eiinhalt die zum Aufbau des Embryos nötigen Mineralstoffe in genügender Menge enthält.

---

1) R. MALY, Ueber die Dotterpigmente, Monatshefte f. Chem., Bd. 2, 1881, S. 351.

2) Vgl. BAUMGÄRTNER, Der Atmungsprozeß im Ei, Freiburg 1861. R. POTT, Pflüger's Arch., Bd. 27, 1882, S. 320 u. Bd. 31, 1883, S. 286. S. HÜFNER, Du Bois' Arch., 1892, S. 467. Ueber die Atmung der im Uterus sich entwickelnden Eier vergl. Teil I, S. 12.

3) Vgl. LUCIANI u. PIUTTI, Ueber die respiratorischen Erscheinungen an den Eiern von Bombyx mori, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 18, 1888, S. 244.

4) Vgl. LEO LIEBERMANN, Embryochemische Untersuchungen, Pflüger's Arch., Bd. 43, 1888, S. 71 u. ff.

Nur ganz wenige der im bebrüteten Ei sich abspielenden Synthesen haben sich bisher verfolgen lassen. Erwähnt wurde indessen schon die Bildung von Kernnukleïnen aus den viel einfacher zusammengesetzten Paranukleïnen (vgl. Teil I, S. 294—295), sowie der Uebergang des Hämatogens in Blutfarbstoff (vgl. Teil I, S. 311). Die Behauptung [1]), daß die Umformung von Proteïnstoffen im bebrüteten Ei unter einer intermediären Peptonbildung zustande komme, ist durchaus unbegründet [2]).

In den sich entwickelnden Eiern der placentaren Säuger schwimmt der Embryo am Nabelstrange in einer unmittelbar vom Amnion gebildeten Blase, die mit dem sogenannten Frucht- oder Amnionwasser erfüllt ist. Dieses mischt sich beim Menschen infolge der anatomischen Verhältnisse allmählich mit dem Inhalt der Allantoïsblase, während beide Flüssigkeiten beim Rinde dauernd getrennt bleiben und daher isoliert untersucht werden können [3]).

Das Amnionwasser ist ein gewöhnliches, etwa 2 Proz. fette Stoffe enthaltendes Bluttranssudat, in welchem reichlich abgestoßene Zellen, Fetttropfen und Lanugohaare suspendiert sind. Es wird ab und zu vom Fötus verschluckt, was aus seinem Vorhandensein im embryonalen Magen sowie aus der Gegenwart von Lanugohaaren im Meconium hervorgeht. Indessen kommt dem eiweißarmen Fruchtwasser eine Bedeutung für die Ernährung des Fötus wohl kaum zu.

Die Allantoïsflüssigkeit enthält Harnstoff, Allantoïn sowie ziemlich viel Mineralsalze und ist somit als der Urin des Fötus zu betrachten, welcher ja vom Beginn seiner Entwicklung an Harn absondert. Neben den Harnbestandteilen ist allerdings auch etwas Eiweiß (bis zu 1,3 Proz.) regelmäßig im Allantoïswasser nachweisbar.

Die Eierstöcke der Säugetiere bestehen aus dem bindegewebigen Stroma, welches in seiner Rindenschicht die Graaf'schen Follikel birgt. Letztere sind kleine, von einer Zellmembran gebildete Bläschen, deren Binnenraum mit einer Flüssigkeit gefüllt ist, während das kleine Ei auf einem Vorsprung der Follikelwand fixiert wird. An der Oberfläche des Ovariums finden sich ferner als Reste von geborstenen Eifollikeln mehr oder weniger zurückgebildete „Corpora lutea", welche im frischen Zustande etwas koaguliertes Blut enthalten, und deren Gelbfärbung durch die reichliche Gegenwart von Luteïn (vgl. Teil I, S. 68) bewirkt wird. Die Follikularflüssigkeit ist rein seröser Natur. Sie nimmt beim sogenannten Hydrops folliculorum Graafii ganz erheblich an Menge zu, ist aber auch unter diesen Umständen nur gewöhnliches Serum.

Während somit das normale Ovarium keinerlei bemerkenswerte chemische Verhältnisse darbietet, sind die unter pathologischen Verhältnissen häufig vorkommenden und bisweilen einen gewaltigen Um-

---

1) Vgl. W. Fischel, Ueber das Vorkommen von Peptonen in bebrüteten Hühnereiern, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 11.

2) Vgl. R. Neumeister, Zur Physiologie der Eiweißresorption etc., Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 362—373.

3) Vgl. A. Döderlein, Vergleichende Untersuchungen über Fruchtwasser und fötalen Stoffwechsel, Arch. f. Gynäkol., Bd. 37, 1890, S. 141. R. Schroeder, ebendas., Bd. 39, 1890, S. 306. Rajmund Lande, Analysen der Amnion- und Allantoïsflüssigkeiten beim Rinde, Inaug.-Dissert. Dorpat, 1892. Hier ist die gesamte ältere Litteratur zussammengestellt.

fang erreichenden Cysten des Eierstocks durch das Auftreten von Mukoïdsubstanzen ausgezeichnet, welche in den Tumoren offenbar durch eine specifische Zellthätigkeit entstehen.

Mukoïdsubstanzen sind ausschließlich in zwei Arten von Ovariengeschwülsten enthalten, nämlich in den glandulären sowie in den papillären proliferierenden Kystomen. Namentlich in den ersteren finden sich stets Mukoïde, und zwar in reichlicher Menge, während in den papillären Kystomen die in Rede stehenden Substanzen nicht regelmäßig und auch nur in geringen Quantitäten vorkommen [1]).

Die Mukoïde sind in diesen Organen in verschiedenen Formen repräsentiert. Am häufigsten findet sich das zähflüssige, leicht in Wasser lösliche Met- oder Paralbumin, welches bisweilen auch als Pseudomucin bezeichnet wird (vgl. Teil I, S. 37). Diese Substanz kommt besonders in den großen glandulären sowie in den papillären proliferierenden Kystomen vor. Weniger häufig ist ein in Wasser unlösliches, gallertiges Mukoïd, das sogenannte „Kolloïd“ [2]). Dieses erfüllt namentlich die kleinen glandulären Kystome, ist aber auch oft in den papillären Cysten neben dem Paralbumin zu finden.

In den großen glandulären Kystomen [3]) ist das Paralbumin in einem mehr oder weniger stark eiweißhaltigen Serum gelöst, welches daher eine sehr wechselnde physikalische Beschaffenheit zeigt. Meist aber ist dasselbe unverkennbar schleimig und fadenziehend. Die Flüssigkeit ist ferner durch zersetzten Blutfarbstoff gelblich bis dunkelbraun gefärbt und enthält außer reichlichen Zelltrümmern regelmäßig viel Cholestearinkrystalle. Nur in seltenen Fällen sind darin auch Fibrinflocken zu finden. Zelldetritus, Blutfarbstoff und Cholestearin mischen sich meist auch dem gallertigen Inhalt der kleinen glandulären Kystome bei.

Die papillären Kystome brauchen, wie schon angedeutet wurde, keine Mukoïdsubstanzen zu enthalten. Sie sind dann lediglich mit mehr oder weniger gefärbtem Serum erfüllt.

Eine gleiche Beschaffenheit zeigen auch die vom Ligamentum latum ausgehenden Parovarialcysten. In ihnen kommen niemals Mukoïde vor. Auch der Eiweißgehalt der darin vorhandenen Flüssigkeit ist auffallend gering. HALLIBURTON [4]) fand darin nur etwa 0,1 Proz. Eiweiß.

Ganz anderer Art als die genannten Gebilde sind die ebenfalls im Ovarium vorkommenden Dermoïdcysten, deren gelblich-weißer, butterartiger Inhalt offenbar zum normalen Hauttalg in naher Beziehung steht. Der breiartigen Masse sind meist Haare und Epithelzellen ziemlich gleichmäßig beigemischt. Im übrigen findet man darin

---

1) Vgl. hierüber besonders OERUM, Chemische Studien über Ovarialcysteninhalt, Ref. in d. Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 14, 1884, S. 459. J. PFANNENSTIEL, Ueber die Pseudomucine der cystischen Ovariengeschwülste, Arch. f. Gynäk., Bd. 38, 1890, Heft 3, S. 86.

2) E. EICHWALD, Die Kolloïdentartung der Eierstöcke, Verhandl. d. Physik.-med. Ges. zu Würzburg, Bd. 5, 1864, S. 270. Eine besondere Art von Eierstock-Kolloïd hat neuerdings KATHARINA MITJUKOFF (Inaug.-Diss. Bern, 1895) als „Paramucin“ beschrieben.
auch GAUTIER, Ref. in Maly's Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 4, 1874.

3) Vgl. namentl. HAMMARSTEN, Metalbumin u. Paralbumin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 194.

4) HALLIBURTON, Journ. of Physiology, Bd. 5, 1884, S. 163.

die gewöhnlichen Fette, Natronseifen, reichliche Mengen von Cholestearin, etwas Eiweiß sowie anorganische Salze [1]).

Das Sekret der Hoden wird, auf dem natürlichen Wege entleert, mit dem Sekret der Prostata vermischt und bildet so die Samenflüssigkeit oder das Sperma. Dieses ist im frischen Zustande ein schwach alkalisch reagierendes, klebrig-zähes Liquidum von eigentümlichem Geruch, milchartigem Aussehen und hohem specifischen Gewicht, in welchem zahlreiche Formenelemente, die in lebhafter Bewegung befindlichen Spermatozoën, suspendiert sind. Man kann letztere von der Flüssigkeit durch Filtrieren trennen, wenn man das mit etwas Wasser verdünnte Sperma mittels Essigsäure deutlich sauer macht [2]).

Die Spermatozoën enthalten die gewöhnlichen Bestandteile kernreicher Zellen. Man hat darin die gewöhnlichen Eiweißstoffe des Protoplasmas, namentlich auch Nukleïn nachgewiesen. Ferner sind aus diesen Gebilden dargestellt: Nukleïnsäuren [3]), die vier bekannten Nukleïnbasen [4]), ein dem Cerebrin sehr ähnliches Cerebrosid [5]), Lecithin, Fette, Cholestearin und anorganische Salze.

Die in den Spermatozoën des Lachses vorhandene Nukleïnsäure scheint an eine Base ($C_{16}H_{32}N_9O_4$?) gebunden zu sein, welche Miescher [6]) als „Protamin" bezeichnet und deren Menge etwa den vierten Teil vom Trockengewicht der Spermatozoën ausmacht. Man gewinnt die Base aus den isolierten und mit heißem Alkohol erschöpften Samenfäden durch kurz dauernde Extraktion mit sehr verdünnter Salzsäure, Neutralisieren des Filtrates und Zusatz von Platinchlorid. Es bildet sich dann ein körnig-krystallinischer Niederschlag des Platindoppelsalzes vom Protamin, welches aber meist noch weiter gereinigt werden muß. Die freie Base ist mit alkalischer Reaktion in Wasser löslich, wird dagegen weder von Alkohol noch von Aether aufgenommen. Sie scheint ebensowenig wie ihre einfachen Salze zu krystallisieren. Versetzt man eine Protaminlösung mit Natronlauge, Kupfersulfat und einem Reduktionsmittel (wie etwa salzsaures Hydroxylamin), so entsteht allmählich ein farbloser Niederschlag der Kupferoxydulverbindung des Protamins. Da sich die Nukleïnbasen in gleicher Weise verhalten, ist angenommen worden, daß mit diesen Substanzen das Protamin in irgend einer Beziehung

---

1) Vgl. Sotnitschlewsky, Chemische Untersuchung einer Dermoïdcyste, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 345.

2) F. Miescher, Verhandl. d. Naturhist. Ges. zu Basel, Bd. 6, 1874, Heft 1, S. 138.

3) F. Miescher, a. a. O. A. Kossel, Ueber die Nukleïnsäure, Du Bois' Arch., 1893, S. 157—164. A. Kossel u. Neumann, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 26, 1893, No. 17, S. 2753.

4) Y. Inoko, Ueber die Verbreitung der Nukleïnbasen in den tierischen Organen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 541—544.

5) A. Kossel u. F. Freytag, Ueber einige Bestandteile des Nervenmarks und ihre Verbreitung in den Geweben des Tierkörpers, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 456.

6) Miescher, a. a. O. sowie Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 7, 1874, S. 396. Vgl. auch Piccard, ebendas., S. 1714.

steht[1]). Sehr bemerkenswert ist ferner der Befund von Balke (a. a. O.), daß dem Protamin die Biuretreaktion zukommt, welche bisher — abgesehen vom Biuret — als lediglich den Proteïnsubstanzen eigentümlich betrachtet worden ist. Dagegen soll die Base weder die Xanthoproteïn- noch die Millon'sche Probe geben. Diese auffallenden Ergebnisse bedürfen noch weiterer Untersuchungen.

Die Spermaflüssigkeit scheint neben nicht näher untersuchten Eiweißstoffen und Salzen vorwiegend ein schleimiges Nukleoalbumin zu enthalten, welches aus seiner Lösung durch sehr wenig Essigsäure fällbar ist, um sich im geringen Ueberschuß derselben leicht wieder zu lösen.

Ferner hat Posner[2]) darin eine Substanz entdeckt, welche er als eine Albumose bezeichnet. Da sich indessen sämtliche Angaben über das angebliche Vorkommen von Albumosen innerhalb der normalen Säfte oder Organe als irrig erwiesen haben, bedarf diese Angabe von Posner noch der Bestätigung. Jedenfalls dürfte es sich nicht um einen Körper handeln, welcher mit einer der Verdauungsalbumosen identisch ist. Diese albumosenartige Substanz soll speciell aus dem Sekret der Prostatadrüse stammen[3]).

Denselben Ursprung besitzt eine weitere in der Spermaflüssigkeit gelöste Verbindung, welche den eigentümlichen Geruch des Samens veranlaßt und als „Spermin" beschrieben wird.

Dasselbe ist eine Base, welche nach Schreiner[4]) die Zusammensetzung $(C_2H_5N)_2$ besitzt. Im Samen ist das Spermin als Phosphat enthalten und bildet in dieser Verbindung die beim Eintrocknen des Samens entstehenden Schreiner'schen Krystalle, welche eigentümliche, mikroskopische platte Nadeln vorstellen. Das Spermin ist nach den Untersuchungen von Ladenburg und Abel[5]) sowie anderer Forscher[6]) nichts anderes als Diäthylendiimin (Piperazin)

$$C_2H_4\left\langle\begin{matrix}NH\\NH\end{matrix}\right\rangle C_2H_4,$$

welches in verschiedener Weise auch synthetisch dargestellt worden ist. Die Phosphorsäureverbindung des Spermins kommt anscheinend nicht nur im Samen, sondern unter pathologischen Verhältnissen auch in anderen tierischen Flüssigkeiten vor. Sie findet sich nach Schreiner

1) Vgl. P. Balke, Zur Kenntnis der Xanthinkörper, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 47, 1893, S. 559.

2) C. Posner, Ueber Propeptonurie, ein Beitrag zur Chemie des Samens, Berl. klin. Wochenschr., 1888, No. 21 sowie Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1890, No. 27.

3) C. Posner, Weitere Notiz zur Chemie des Samens, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1892, No. 13.

4) Ph. Schreiner, Annal. Chem. u. Pharm., Bd. 194, 1878, S. 68.

5) Vgl. Ladenburg u. Abel, Ueber das Aethylenimin, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 21, 1888, S. 758. Ladenburg, Ueber das Diäthylendiimin (Piperazin), ebendas., Bd. 23, 1890, S. 3740.

6) W. Majert u. Schmidt, Ueber das Piperazin, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 23, 1890, S. 3718. A. W. Hofmann, ebendas., S. 3711. Die Identität des Spermins mit Diäthylendiimin wird allerdings von Poehl bestritten. Vgl. Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 24, 1891, Heft 3 sowie Berl. klin. Wochenschr., 1891, No. 39.

auch im leukämischen Blut und bildet im bronchiektatischen Sputum die bekannten „Charcot-Leyden'schen Krystalle“ [1]).

Nur mit Rücksicht auf die moderne Arzeneimittellitteratur mag erwähnt werden, daß nach Behauptungen von Poehl [2]) das Spermin in einer nicht näher definierten Beziehung zur Gewebsatmung steht, welche bei subkutaner Einverleibung der Base zu erhöhter Thätigkeit angeregt werden soll. Dementsprechend ist von Poehl und einer Reihe anderer russischer Autoren das aus Hodenextrakt dargestellte Spermin als universelles Heilmittel gegen thatsächlich alle bekannten Krankheiten und Schwächezustände in zahlreichen und zum Teil recht geschickt abgefaßten Mitteilungen empfohlen worden. Auf eine Kritik derselben kann hier wohl verzichtet werden.

---

1) Vgl. besonders Meissen, Berl. klin. Wochenschr., 1883, No. 22.

2) Vgl. A. Poehl, Spermin, ein neues Stimulans, Petersb. mediz. Wochenschr., 1890, No. 31. „Weitere Mitteilungen über Spermin“, Berl. klin. Wochenschr., 1891, No. 39, 40, 43; ebendas., 1893, No. 36. Ferner: Deutsche mediz. Wochenschr., 1892, No. 49 und 1895, No. 6 sowie „Einwirkung des Spermins“ etc., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 26, 1894, Heft 1 u. 2.

Siebenter Abschnitt.

Das Blut und die Lymphe.

Die Ernährung und somit auch die Funktionstüchtigkeit aller Organe wird bei den Wirbeltieren[1]) durch zwei verschiedene Flüssigkeiten vermittelt, welche infolge ihres beständigen Kreislaufs durch alle lebenden Gewebe nicht nur den Zellen fortwährend das aus dem Darm resorbierte Nährmaterial zuführen, sondern auch zugleich die Endprodukte des Stoffwechsels aufnehmen, um sie nach den Ausscheidungsapparaten zu befördern.

Diese Säfte sind das Blut und die Lymphe, deren flüssiger Aggregatzustand indessen kein vollkommener ist. Denn beide enthalten morphologische Elemente suspendiert. Von letzteren sind die roten Blutkörperchen nur im Blute vorhanden, während die weißen Blutzellen Bestandteile beider Säfte bilden. Diese Differenz in der Zusammensetzung des Blutes und der Lymphe wird aus dem Umstande verständlich, daß sämtliche Lymphgefäße des Körpers sich jederseits schließlich zu einem gemeinsamen Stamme vereinigen, welcher seinen Inhalt in den Blutstrom ergießt, während im übrigen die Lymphbahn nicht weiter mit den Blutgefäßen kommuniziert. Rein morphologisch betrachtet können somit das Blut und die Lymphe als flüssige Gewebe angesehen werden, in welchen die eigentlich ernährende Flüssigkeit oder das sogenannte Blut- bezw. Lymphplasma im Gegensatz zu den darin suspendierten morphologischen Elementen — den roten und weißen Blutkörperchen — als Intercellularsubstanz fungiert.

Die roten Blutkörperchen besitzen speciell die Aufgabe, beim Passieren der Lungen aus deren Alveolen Sauerstoff aufzunehmen, um denselben dann weiterhin gegen die Zellen aller Gewebe, welche das Blut durchströmt, diffundieren zu lassen (vgl. Teil I, S. 12). Als Sauerstoffträger bilden somit die roten Blutzellen eine notwendige Voraussetzung für die oxydierende Eigenschaft der Gewebe. Ihrer ausschließlich respiratorischen Funktion entsprechend, erscheinen sie denn auch als stark differenzierte Zellen. Dies tritt ganz besonders bei den höchst entwickelten Wirbeltieren, den Säugern, deutlich hervor, deren rote Blutkörperchen, im Gegensatz zu denjenigen aller übrigen Vertebraten, auffallenderweise keine Kerne besitzen.

---

1) Eine Ausnahme hiervon macht nur Amphioxus, welcher kein rotes Blut besitzt.

Die weißen, stets kernhaltigen Blutzellen gehören zu den lymphatischen Zellen oder Leukocyten. Sie zeigen die Fähigkeit, durch amöboïde Bewegung Fremdkörper und Fetttröpfchen zu umfließen und so in sich aufzunehmen (Phagocytose). Ueber die specifischen Aufgaben der weißen Blutzellen für die Ernährung des Gesamtorganismus ist zur Zeit etwas Sicheres nicht bekannt.

Erstes Kapitel.

Das Blut.

Das Blut bildet eine schaumig klebrige Flüssigkeit von specifischem Geruch.

Einige Minuten, nachdem es die lebende Gefäßwand verlassen hat, wird dasselbe plötzlich fest und erstarrt in seiner ganzen Masse unter geringer Wärmeentwickelung und Abnahme der Alkalescenz zu einer steifen Gallerte. Diese Erscheinung wird als Blutgerinnung bezeichnet. Sie ist der Totenstarre des Protoplasmas (vgl. Teil I, S. 17), welche sich beim Absterben der Organe geltend macht (vgl. S. 3, 82 u. 100), analog und hat ihre Ursache offenbar in einem chemischen Vorgang, bei welchem durch äußere Einflüsse ein Teil der gelösten Eiweißstoffe des Blutes sich irgendwie verändert und hierbei einen festen, aber sehr voluminösen Eiweißkörper, den „Blutfaserstoff“ oder das „Fibrin“, abscheidet, der die Blutkörperchen in seinen Maschenräumen einschließt, um damit den gallertigen „Blutkuchen“ zu bilden. Aus diesem mehr und mehr — bis etwa zur Hälfte seines ursprünglichen Volumens — zusammenschrumpfenden Gebilde wird allmählich eine eiweißhaltige, schwach gelblich gefärbte Flüssigkeit, das sogenannte „Blutserum“, ausgepreßt, in welchem unter geeigneten Umständen der „Blutkuchen“ schwimmt[1]).

Die Bildung des gallertigen „Blutkuchens“ läßt sich verhindern, wenn man das frisch aus den Adern tretende Blut mit einem rauhen Gegenstand, etwa mit zusammengebundenen Holzstäbchen oder Federfahnen schlägt. Unter dieser Bedingung bilden sich nur mehr oder weniger zusammenhängende Fibrinfäden, welche an dem rauhen Gegenstand haften, während die Blutkörperchen im wesentlichen in der Blutflüssigkeit suspendiert bleiben.

Der Eintritt der Gerinnung wird beschleunigt, wenn man die Temperatur des frischen Blutes ein wenig über Körpertemperatur erhöht. Denselben Effekt hat die Verdünnung des Blutes mit etwas Wasser und das eben erwähnte Schlagen desselben mit rauhen Gegenständen. Ferner ist nach vorausgegangenen Blutverlusten die Gerinnungszeit erheblich abgekürzt[2]).

Dagegen erreicht man eine Verzögerung der Blutgerinnung durch

---

1) Die ersten, noch heute geltenden Beobachtungen über die Blutgerinnung, speciell über die Fibrinbildung, welche er bereits als die Ursache dieser Erscheinung erkannte, stammen von W. Hewson 1772 (Works, London 1846).

2) H. Vierordt, Arch. f. Heilkunde, Bd. 19, 1878. Vergl. auch G. Bonne, Ueber das Fibrinferment und seine Beziehungen zum Organismus, Würzburg 1889, S. 24.

starkes Abkühlen [1]). So bleibt einem Tiere entnommenes Blut mindestens eine Stunde flüssig, wenn man dasselbe in eiskalten, möglichst kleinen Gefäßen auffängt, welche dann sogleich in Eiswasser gestellt werden. Das Blut mancher Tiere gerinnt bei 0° überhaupt nicht und läßt sich bei dieser Temperatur beliebig lange flüssig erhalten. Dies ist namentlich vom Pferdeblut bekannt.

Eine sehr erhebliche Verzögerung des Gerinnungsvorganges wird ferner beobachtet, wenn man das Blut in einem Gefäße auffängt, dessen Wandungen innen mit Vaselin überzogen sind. Ebenso wirken Oele und flüssiges Paraffin, welche eine unmittelbare Berührung des Blutes mit dem Glase nicht zustande kommen lassen, besonders wenn zugleich das Blut mit einer Schicht dieser Flüssigkeiten bedeckt ist. Ist aber in dem gefetteten Gefäße nur eine punktförmige Stelle, an welcher das Blut adhärieren kann, so tritt stets nach kürzerer oder längerer Zeit die Gerinnung der ganzen Blutmenge ein [2]).

Der Zusatz von konzentrierten Salzlösungen in genügender Menge hebt die Gerinnbarkeit des Blutes vollkommen auf [3]). Man kann dasselbe zu diesem Zweck in dem gleichen Volumen einer gesättigten Natriumsulfat- oder 10-proz. Kochsalzlösung auffangen. Ebenso wirkt ein viertel Volumen einer gesättigten Magnesiumsulfat- [4]) oder Salpeterlösung. Verdünnt man hierauf das salzhaltige Blut genügend mit Wasser, so tritt in den meisten Fällen alsbald die Gerinnung ein, weil dann offenbar die Salzwirkung wieder eliminiert wird. Eine Gerinnung kommt auch nicht zustande, wenn man zu frischem Blut kalkfällende Salze, wie lösliche Oxalate oder Fluornatrium, hinzusetzt [5]). Erst nach folgendem Hinzufügen von überschüssigem Chlorcalcium beginnt die Fibrinausscheidung.

Die Fibrinbildung wird ferner verlangsamt und selbst vollkommen verhindert durch die Gegenwart von viel Kohlensäure im Blute [6]). Deshalb gerinnt das einem Tiere unmittelbar nach dem Tode entnommene venöse und noch mehr das Erstickungsblut viel langsamer als das arterielle. Wohl aus demselben Grunde findet man das Leichenblut oft viele Stunden nach dem Tode noch flüssig, während es gerinnt, wenn man es aus den angeschnittenen Adern laufen läßt. In abgebundenen Venen, welche an einem kühlen Orte aufbewahrt werden, ist selbst nach Tagen keine Fibrinbildung zu bemerken [7]).

Weiter kann die Gerinnung — offenbar aber nur unter einer wesentlichen Veränderung der eiweißartigen Bestandteile des Blutes — verhindert werden durch schnelle Vermischung desselben mit etwas

---

1) W. Hewson, a. a. O.

2) Vgl. E. Freund, Ein Beitrag zur Kenntnis der Blutgerinnung, Mediz. Jahrbücher, 1886, S. 46. Haycraft u. Carlier, Brit. med. Journ., 1888, II, S. 229.

3) W. Hewson, a. a. O.

4) O. Hammarsten, Pflüger's Arch., Bd. 14, 1877, S. 220.

5) Vgl. M. Arthus und C. Pagès, Eine neue Theorie der Blutgerinnung, Arch. de Physiologie, Bd. 22, 1890, S. 739.

6) O. Hammarsten, Pflüger's Arch., Bd. 30, 1883, S. 452. Vgl. auch G. Bonne, a. a. O. S. 43—56.

7) W. Hewson, 1772 (Works, London 1846, S. 22). Vgl. besonders auch Frédéricq, Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutplasmas, Gent 1878.

Alkalilauge, Ammoniak, Essigsäure oder mit gewissen Schwermetallsalzen [1]).

Merkwürdig ist der Befund, daß nach der intravenösen Injektion der meisten Albumosen und Peptone (ausgenommen sind Protalbumose und Antipepton) [2]) das einem Hunde entnommene Blut seine direkte Gerinnbarkeit eingebüßt hat [3]). Dasselbe gerinnt indessen langsam, nachdem man einen Strom von Kohlensäure hindurchgeleitet hat. Da die injizierten Verdauungsprodukte schon nach wenigen Minuten aus dem Kreislauf verschwinden, müssen sie irgend welche substantiellen Veränderungen im Blute zurücklassen, denn erst nach etwa 3 Stunden zeigen Blutproben des Tieres wieder normale Eigenschaften. Auffallenderweise wird diese gerinnungshemmende Wirkung des injizierten Peptons, im Gegensatz zum Hund, beim Kaninchen nicht beobachtet. Ferner scheint erwähnenswert, daß beim Auffangen von Hundeblut in eine Albumosenlösung nur eine geringe Verzögerung der Fibrinbildung eintritt, wie dies auch, und zwar noch ausgesprochener, beim Vermischen des Blutes mit dem gleichen Volumen 0,5-proz. Zuckerlösung [4]), Eieralbumin- oder Gummilösung der Fall ist. Endlich erscheint auch nach intravenöser Injektion von Seifenlösungen die Blutgerinnung verlangsamt [5]).

Ebenso wie die Albumosen und Peptone wirken gerinnungsverhindernd, und zwar bei allen warmblütigen Tieren, die meisten Toxalbumine, wie das Schlangengift, das Blutserum der Muraeniden und das Abrusgift (vgl. Teil I, S. 228—229), wenn man diese Stoffe selbst in minimalen Mengen in die Säftemasse bringt. Dieselbe Erscheinung wird nach der Injektion von diastatischen Enzymen [6]) sowie von Blutegelextrakt [7]) aus den Mundteilen dieser Anneliden wahrgenommen. Letzterer wirkt übrigens in derselben Weise auch auf das bereits aus dem Körper getretene Blut.

Endlich mag noch erwähnt werden, daß nach der Ausschaltung der Darmgefäße aus dem Kreislauf das übrige Blut sehr bald seine Gerinnbarkeit entweder vollkommen einbüßt oder doch wenigstens in dieser Beziehung eine deutliche Verzögerung beobachten läßt [8]).

---

1) G. Gaglio, Ueber die gerinnungsverhindernde Eigenschaft einiger Salze des Eisens und der schweren Metalle, Annal. di chim. e di farmacol., Bd. 11, 1890, S. 233.

2) Vgl. Teil I, S. 249.

3) Schmidt-Mülheim, Du Bois' Arch., 1880, S. 50. Fano, ebendas., 1881, S. 277. W. Kühne u. Pollitzer, Verhandl. d. Naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, N. F. Bd. 3, 1885, S. 292. Pollitzer, Journ. of Physiol., Bd. 7, 1886, S. 283.

4) Vgl. Joh. Müller, Handbuch der Physiologie, 1844, I, S. 104.

5) J. Munk, Du Bois' Arch., 1890, Suppl. S. 116.

6) Sg. Salvioli, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch., 1885, S. 913.

7) J. Haycraft, Ueber die Einwirkung eines Sekretes des Blutegels auf die Gerinnbarkeit des Blutes, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 18, 1884, S. 209. Vgl. auch Dickinson, Journ. of Physiol., Bd. 11, 1890, S. 566.

8) Chr. Bohr, Ueber die Respiration nach Injektion von Pepton oder Blutegelinfus und über die Bedeutung einzelner Organe für die Gerinnbarkeit des Blutes, Centralbl. f. Physiologie, 1888, No. 11. Vgl. auch Pawlow, Du Bois' Arch., 1887, S. 452.

Die Erklärungsversuche der Gerinnungserscheinung des Blutes sollen weiter unten erörtert werden.

Die anscheinend homogene, hell- bis dunkelrote Farbe des Blutes haftet lediglich an den roten Blutkörperchen, die einen roten Farbstoff, das Oxyhämoglobin, enthalten. Da dieses Pigment die Blutkörperchen imbibiert und sich daher nicht in Lösung befindet, ist es erklärlich, daß normales Blut selbst in den dünnsten Schichten undurchsichtig erscheint, es bildet eine sogenannte „Deckfarbe“.

Die roten Blutkörperchen sind indessen sehr unbeständige Gebilde. Schon durch eine künstliche Veränderung des relativen Salzgehaltes der Blutflüssigkeit werden sie wesentlich alteriert. Deshalb sieht man Blut, welches einer Arterie entnommen und an der Luft bis zum Eintritt der Gerinnung geschlagen wurde, beim Zusatz des gleichen Volumens Wasser auffallenderweise bald bedeutend dunkler werden, während es zugleich in dünnen Schichten nunmehr durchsichtig erscheint. Die mikroskopische Beobachtung lehrt, daß die Verdünnung mit Wasser zunächst ein Aufquellen der roten Blutkörperchen zur Folge hat, deren Scheibenform verloren geht. Es bilden sich aus ihnen Kugeln, welche weiterhin den roten Farbstoff in die verdünnte Blutflüssigkeit übertreten lassen, während die Zellleiber als mehr oder weniger farblose Stromata zurückbleiben. Die dunklere Farbe des verdünnten Blutes erklärt sich somit offenbar aus dem Fortfall der Lichtreflexion, welche die konkaven roten Scheiben vorher bewirkten, Da ferner nach dem Wasserzusatz der Blutfarbstoff in der verdünnten Blutflüssigkeit gelöst ist, bildet er dann eine durchscheinende „Lackfarbe“.

Wie durch die Verdünnung mit Wasser, läßt sich solches Dunkler- und zugleich Lackfarbigwerden des Blutes auch durch eine Reihe anderer Maßnahmen erreichen, welche zum Teil unter völliger Auflösung der roten Blutkörperchen einen Uebertritt des Blutfarbstoffs in die Blutflüssigkeit bewirken. Derartige Mittel sind: ein Zusatz von verdünnten Säuren oder Laugen, gallensauren Salzen, Aether, Alkohol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Gefrieren und Wiederauftauen, Durchleitung von elektrischen Entladungsschlägen und Entgasung des Blutes im Vakuum.

Heller wird das Blut durch einen mäßigen Zusatz von konzentrierten Salzlösungen, welche die roten Blutkörperchen infolge von Wasserentziehung zum Schrumpfen bringen, wobei die roten Blutzellen eine sogenannte „Stechapfelform“ annehmen. Der rote Farbstoff tritt zunächst nicht aus den Zellen, wohl aber wird das reflektierte Licht noch mehr konzentriert, woher sich die hellere Farbe des Blutes erklärt.

Um das fibrinfreie Blut ohne Veränderung seiner Farbe zu verdünnen, muß man sich der physiologischen (0,5—0,6-proz.) Kochsalzlösung bedienen, in welcher die Blutkörperchen, gleich anderen Zellen, sich unverändert halten.

Im lebenden Körper erscheint das arterielle, aus den Lungen bezw. Kiemen kommende Blut stets hellrot (scharlachfarben), während das zu den Lungen aus den Geweben zurückströmende venöse Blut viel dunkler (purpurfarben) ist. Diese Farbendifferenz beruht auf dem schon vorher angedeuteten verschiedenen Sauerstoffgehalt der beiden Blutarten. Ein derartiger Farbenunterschied existiert dagegen nicht, falls man das Blut, gleichviel welchen Gefäßbezirken es

entstammen mag, an der Luft schlägt. Denn hierbei tritt das Blut genügend mit Sauerstoff in Berührung, sättigt sich damit und erscheint daher stets hellrot.

Durch die Gegenwart des roten Farbstoffs im Blute läßt sich kolorimetrisch die Blutmenge eines Tieres in bequemer Weise feststellen [1]).

Man entnimmt demselben zunächst eine Blutprobe, etwa 10 bis 30 ccm, welche bis zur Gerinnung geschlagen und dann in demselben Gefäße von bekanntem Gewicht mit dem Gerinnsel gewogen wird. Zweckmäßig dient hierzu ein von HOPPE-SEYLER [2]) angegebener Apparat, welcher aus einem kleinen Becherglas besteht, durch dessen Kautschukkappe ein ruderförmiges Fischbeinstäbchen gesteckt ist. Hierauf läßt man das Tier verbluten, bringt wie vorher das sorgfältig aufgefangene Blut durch Schlagen zur Gerinnung und vereinigt es mit den Waschwassern, welche man durch wiederholte und vollkommene Extraktion des zerkleinerten Tieres erhält, nachdem man vorher nur die Speisereste und den Kot aus dem Darme sowie die Gallenblase entfernt hat. Die so gewonnene bluthaltige Flüssigkeit wird gemessen. Verdünnt man nunmehr auch die zuerst entnommene Blutprobe so weit mit Wasser, daß sich in derselben kolorimetrisch [3]) genau dieselbe Farbenintensität feststellen läßt, wie in der Hauptmenge des Blutes, so ist aus dem Verdünnungsgrade, welchen die Probe bis zur Herstellung der Farbengleicheit erfahren mußte, auch das in der Hauptmenge enthaltene Blutquantum leicht zu berechnen.

Mit Hilfe dieser Methode ist gefunden worden, daß die Blutmenge der Wirbeltiere etwa $^1/_{12}$—$^1/_{14}$ ihres Körpergewichts beträgt.

Die Reaktion der Blutflüssigkeit ist infolge ihres Gehaltes an Mononatriumkarbonat und Dinatriumphosphat eine schwach alkalische. Dies ist indessen wegen der gefärbten Blutkörperchen nicht ohne weiteres festzustellen. Um sicher und einfach die alkalische Reaktion zu erkennen, bringt man frisches Blut in einen kleinen Pergamentschlauch und hängt denselben in ein Becherglas mit 0,5-proz. Kochsalzlösung. Im Verlauf etwa eines halben Tages gewinnt dann die Außenflüssigkeit die Eigenschaft, hineingetauchtes rosenrotes Lakmuspapier deutlich zu bläuen [4]).

Zur quantitativen Bestimmung seiner Alkalescenz muß das Blut dem betreffenden Tiere direkt einer frei präparierten Arterie entnommen werden. In letztere wird eine Kanüle gebunden, welche durch einen Gummischlauch mit aufgesetztem Quetschhahn mit einer Pipette in Verbindung steht, deren Ausweitung in $^1/_{10}$ ccm geteilt ist. Von

1) Vgl. WELCKER, Zeitschr. f. ration. Med., Bd. 4, 1854, S. 145. HEIDENHAIN, Arch. f. physiol. Heilkunde, N. F. Bd. 1, 1857, S. 507. R. GSCHEIDLEN, Bemerkungen zu der WELCKER'schen Methode der Blutbestimmung und der Blutmenge einiger Säugetiere, Pflüger's Arch., Bd. 7, 1873, S. 530.

2) Vgl. F. HOPPE-SEYLER u. THIERFELDER, Handb. d. physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 410.

3) Vgl. F. HOPPE-SEYLER, Verbesserte Methode der kalorimetrischen Bestimmung des Blutfarbstoffgehaltes im Blut und in anderen Flüssigkeiten, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 505 sowie Handbuch der physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 413 u. 423.

4) W. KÜHNE, Virchow's Arch., Bd. 33, 1865, S. 95.

hier aus trägt man schnell je $^1/_{10}$ ccm Blut in Uhrgläschen ein, welche der Reihe nach aufgestellt und mit 0,1, 0,2, 0,3 u. s. w. ccm einer titrierten Säure gefüllt sind. Als solche wird zweckmäßig $^1/_{10}$ Normal-Weinsäure gewählt, welche zugleich 10 Proz. Natronsulfat enthält, wodurch die Blutkörperchen wenigstens ungelöst bleiben, wenn auch nicht verhindert werden kann, daß alkalisch reagierende Salze aus den schrumpfenden Blutzellen austreten. Doch ist dieser Fehler offenbar konstant. In einer derartigen salzhaltigen Blutmischung, welche nicht gerinnt, soll sich die Reaktion mittels geglätteten und geleimten Lakmuspapiers bei einiger Uebung ziemlich deutlich erkennen lassen. Nach dem Umrühren prüft man in den einzelnen Uhrgläschen, in welchen derselben noch saure und in welchen bereits alkalische Reaktion vorhanden ist. Der Sättigungswert für die Alkalescenz ist dann in die Mitte zu verlegen.

Bestimmungen nach dieser Methode sind besonders von WINTERNITZ[1]) im Laboratorium von HOPPE-SEYLER ausgeführt worden. Sie haben ergeben, daß die Alkalescenz des Kaninchenblutes im Mittel für 100 ccm Blut 0,165 g Natronhydrat entspricht. Es ist ferner gefunden worden, daß die Alkalescenz des Blutes nach dem Verlassen der Gefäße spontan abnimmt, und zwar in zwei Etappen, nämlich zuerst, sobald das Blut die lebende Gefäßwand verläßt, ehe noch die Gerinnung erfolgt, und dann während des Eintritts der Gerinnung. Dieses Absinken der Alkalescenz entspricht in jedem der beiden Stadien etwa 0,02 g Natronhydrat auf 100 ccm Blut. Im venösen Blute sind in keiner Beziehung gegenüber dem arteriellen Reaktionsdifferenzen nachweisbar, selbst das Erstickungsblut zeigt dieselbe Alkalescenz, wie das arterielle. Auch der Alkaligehalt des Blutes der verschiedenen Tiere scheint kaum größeren Schwankungen zu unterliegen, als sie auch bei den einzelnen Individuen derselben Species anscheinend bestehen, so daß die gefundenen Differenzen wohl in die Fehlergrenzen der immerhin recht mangelhaften Methode fallen dürften.

Um so auffallender sind die mehrfach mitgeteilten Befunde, nach denen beim Hund nach Muskelarbeit[2]) sowie beim Menschen während der verschiedensten Krankheiten, namentlich auch im Fieber, ein Absinken der normalen Blutalkalescenz nachweisbar sein soll[3]). Derartige Behauptungen können jedoch vorläufig kaum Beachtung beanspruchen, um so weniger, als bekannt ist, daß unsere Zellen schon

---

1) H. WINTERNITZ, Beiträge zur Alkalimetrie des Blutes, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 505. Hier findet sich die ältere Litteratur besprochen. Nach LOEWY soll sich das Blut auch im lackfarbenen Zustande titrieren lassen. Du Bois' Arch., 1893, S. 555 und Pflüger's Arch., Bd. 58, 1895, S. 462.

2) Vgl. W. COHNSTEIN, Ueber die Aenderung der Blutalkalescenz durch Muskelarbeit, Virchow's Arch., Bd. 130, 1892, S. 332.

3) v. JAKSCH, Ueber die Alkalescenz des Blutes in Krankheiten, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 13, 1888, S. 350. PEIPER, Alkalimetr. Untersuch. des Blutes, Virchow's Arch., Bd. 116, 1889, S. 337. F. KRAUS, Ueber die Alkalescenz des Blutes bei Krankheiten, Zeitschr. f. Heilk., Bd. 10, 1889, S. 1 u. 106. RUMPF, Alkalimetrische Untersuchungen des Blutes bei Krankheiten, Inaug.-Dissert. Kiel 1891 u. Centralbl. f. klin. Med., Bd. 12, 1891, S. 441.

gegen eine geringfügige Veränderung in der Zusammensetzung der Säftemasse äußerst empfindlich sind, und somit auch ein nachweisbares Absinken der Blutalkalescenz mit dem Fortbestand des Lebens wohl unvereinbar sein dürfte. Erst beim Eintritt des Todes mag unter Umständen das Blut weniger alkalisch und schließlich selbst sauer werden, wie dies im Coma diabeticum [1]) und im Stadium algidum bei Cholerakranken [2]) thatsächlich festgestellt ist.

Wie konstant der Organismus des Menschen und der Fleischfresser die alkalische Reaktion des Blutes zu bewahren imstande ist, ergiebt sich aus der später noch ausführlich zu besprechenden Thatsache, daß bei diesen selbst nach der Zufuhr von Mineralsäuren — bis zu einer gewissen Grenze — die Alkalescenz der Säfte nicht sinkt, während sich unter denselben Umständen beim Pflanzenfresser die Blutalkalescenz vermindert, und die Tiere schnell zu Grunde gehen [3]). Dieselbe Erscheinung beobachtet man nach allen jenen Vergiftungen, welche mit einem starken Eiweißzerfall und der Ausscheidung von Milchsäure im Harn einhergehen, wie z. B. nach der Intoxikation mit Strychnin, arseniger Säure, Kohlenoxyd und Amylnitrit. Während nach diesen Vergiftungen eine Alkalescenzabnahme des Blutes beim Kaninchen konstant beobachtet wird, scheint sich auch unter diesen Umständen der Organismus des Hundes — und offenbar auch derjenige des Menschen — gegen die Säurevergiftung durch eine vermehrte Ammoniakbildung zu schützen [4]).

Um die mißliche Alkalescenzbestimmung des Blutes durch Titration zu vermeiden, ist mehrfach versucht worden, aus der Kohlensäurequantität, welche sich aus einer bestimmten arteriellen Blutmenge im Vakuum auspumpen läßt, auf den relativen Gehalt des Blutes an Natriumbikarbonat zu schließen [5]), wobei man annimmt, daß dieses Salz für die Alkalescenz des Blutes ganz vorwiegend in Be-

---

1) O. Minkowski, Mitteil. aus der mediz. Klinik zu Königsberg, 1888, S. 174.

2) C. Schmidt, Charakteristik der epidemischen Cholera gegenüber verwandten Transsudationsanomalien, Leipzig 1850. Roux, Thuillier et Nocard, Mitteilung der Untersuchungen über die Cholera in Aegypten, Compt. rend. soc. biol., 1883, S. 565.

3) Vgl. auch Lassar, Zur Alkalescenz des Blutes, Pflüger's Arch., Bd. 9, 1874, S. 46. Walter, Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 7, 1877, S. 149.

4) Vgl. T. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 447. Hier findet sich die einschlägige Litteratur.

5) Walter, Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 7, 1877, S. 148. Geppert, Gase des arteriellen Blutes im Fieber, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 2, 1882, S. 255. H. Meyer, Studien über Alkalescenz des Blutes, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 17, 1883, S. 304. Minkowski, Ueber den Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes im Fieber, ebendas., Bd. 19, 1885, S. 209. v. Noorden, Magensaftsekretion und Blutalkalescenz, ebendas., Bd. 22, 1887, S. 325. Vgl. auch G. Wittkowsky, Ueber die Zusammensetzung der Blutgase des Kaninchens bei der Temperaturerhöhung durch den Wärmestich, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak., Bd. 28, 1891, S. 283.

tracht kommt. Allerdings geht beim Auspumpen des Blutes sämtliche Kohlensäure desselben in das Vakuum über, weil sich im luftleeren Raum beim Zerfall der roten Blutkörperchen eine Säure entwickelt, welche auch das zunächst entstehende neutrale Natriumkarbonat vollständig zersetzt[1]). Indessen gestattet das ermittelte Kohlensäurequantum doch keinen sicheren Schluß zu ziehen auf die Menge des im Blut vorhandenen Mononatriumkarbonates[2]). Denn die Kohlensäure des Blutes ist unter allen Umständen nicht nur chemisch im Plasma gebunden, sondern darin auch einfach physikalisch absorbiert. Letzteres Kohlensäurequantum könnte man indessen allenfalls als konstanten Wert gelten lassen. Aber es entwickeln auch die Blutkörperchen im Vakuum Kohlensäure, welche in ihnen in eigentümlicher Weise gebunden ist[3]). Ob auch diese Kohlensäure namentlich unter pathologischen Verhältnissen als ein konstanter Wert betrachtet werden darf, ist immerhin zweifelhaft.

Mit Rücksicht auf neuere Untersuchungen von Gürber[4]) über die Salze des Blutserums könnte man daran denken, die Alkalescenz des Blutes nicht direkt zu bestimmen, sondern nach dem Defibrinieren die Titration im Außenwasser des dialysierten Serums vorzunehmen. Denn bei der Dialyse scheinen thatsächlich unter geeigneten Umständen alle Salze des Blutes, welche darin wie das Kochsalz im physikalischen Sinne einfach gelöst sind, bis zum vollkommenen osmotischen Ausgleich zu diffundieren.

Indessen fragt es sich, inwieweit die an die Eiweißstoffe gebundenen Basen an dem Alkalescenzgrad des Blutes beteiligt sind. Außerdem aber scheinen die Eiweißkörper des Blutes nicht nur Basen zu binden, sondern auch mit gewissen Salzen molekulare Verbindungen einzugehen, so daß z. B. selbst der an und für sich ganz unlösliche phosphorsaure Kalk im alkalischen Blut in Lösung gehalten wird.

Das specifische Gewicht des Blutes läßt sich durch Wägung eines bestimmten Volumens im Kapillarpyknometer wegen der schnell eintretenden Gerinnung nicht leicht feststellen. Deshalb sind eine Reihe anderer Methoden zu diesem Zweck in Vorschlag gebracht worden, welche darauf beruhen, daß in indifferenten Flüssigkeiten, welche genau das gleiche specifische Gewicht wie das Blut besitzen, ein hineinfallender Blutstropfen weder aufsteigt noch untersinkt, sondern in der Schwebe gehalten wird[5]). Nach einem von

---

1) Setschenow, Sitzungsber. der Wiener Akad., Bd. 36, 1859, S. 293. Pflüger, Ueber die Kohlensäure des Blutes, Bonn 1864, S. 5.

2) Vgl. hierüber auch A. Jaquet, Ueber die Wirkung mäßiger Säurezufuhr auf Kohlensäuremenge, Kohlensäurespannung und Alkalescenz des Blutes, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 30, 1893, S. 311.

3) Alex. Schmidt, Sitzungsber. der Sächs. Ges. d. Wissensch., Bd. 19, 1867, S. 30.

4) A. Gürber, Die Salze des Blutes, Verhandl. d. Physik.-med. Ges. zu Würzburg, N. F. Bd. 28, 1894, No. 7.

5) Vgl. Roy, Proc. physiol. soc., 1884. L. Jones, Ueber die Schwankungen im specifischen Gewichte des Blutes beim Gesunden, Journ. of Physiol., Bd. 8, 1888, S. 1. J. Haycraft, Eine neue Methode, das specifische Gewicht des Blutes zu bestimmen, Proc. roy. soc. Edinburgh, Bd. 18, 1891, S. 251.

Hammerschlag[1]) modifizierten Verfahren läßt man am besten den durch Einstich in den Finger gewonnenen Blutstropfen in eine Chloroform-Benzolmischung fallen, welche ein geringeres specifisches Gewicht als das Blut besitzt. Infolgedessen wird der Tropfen zu Boden sinken. Man setzt nun tropfenweise so lange unter Umschütteln Chloroform zur Mischung, bis der Blutstropfen eben schwimmt. Hierauf wird die Flüssigkeit von dem Blut durch Leinwand abfiltriert und ihre Dichte mit Hilfe eines feinen Aräometers bestimmt, womit zugleich das specifische Gewicht des betreffenden Blutes ermittelt ist. Durch Abdunstung von Benzol oder Chloroform sollen keine Fehler entstehen.

Nach diesem Verfahren hat sich für das Blut des Mannes ein mittleres specifisches Gewicht von 1,060 ergeben, doch kommen Schwankungen von 1,057 bis 1,066 vor. Das Blut der Frauen dagegen besitzt wegen der geringeren Zahl der darin enthaltenen roten Blutkörperchen im allgemeinen auch ein geringeres specifisches Gewicht, welches Werte von 1,053 bis 1,061 aufweist.

Eine Erhöhung der Blutdichte scheint nach starken, mit Schwitzen verbundenen Muskelanstrengungen bemerkbar zu sein, während eine Verminderung des specifischen Gewichtes nach Aufnahme von großen Flüssigkeitsmengen stattfindet, was indessen sehr schnell wieder ausgeglichen wird, so daß bald die normalen Verhältnisse wieder zu finden sind. Im Hungerzustande bleibt das Blut in seiner Dichte völlig unverändert[2]). Es wird also offenbar als lebenswichtig auf Kosten der Muskelsubstanz und anderer Organe (vgl. Teil I, S. 288) geschont.

Unter pathologischen Verhältnissen hat sich ergeben, daß in allen Krankheiten, welche mit einer relativen Verminderung des Blutfarbstoffs einhergehen, auch das specifische Gewicht des Blutes entsprechend sinkt[3]). Dasselbe ist daher vermindert bei Anämien und Chlorose sowie bei der Leukämie[4]), häufig wohl auch in fieberhaften Zuständen. Außerdem findet man, wie lange bekannt ist[5]), eine auf-

1) A. Hammerschlag, Eine neue Methode zur Bestimmung des specifischen Gewichtes des Blutes, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 20, 1892, S. 444.

2) Vgl. Panum, Ueber die Mengenverhältnisse des Blutes und seiner Bestandteile durch die Inanition, Virchow's Arch., Bd. 39, 1864, S. 290.

3) Vgl. Devoto, Ueber die Dichte des Blutes unter pathologischen Verhältnissen, Zeitschr. f. Heilk., Bd. 9, 1890, S. 175. R. Schmaltz, Das Verhalten des specif. Gewichtes des menschlichen Blutes bei Krankheiten, Deutsche med. Wochensch. 1891, No. 16 u. Arch. f. klin. Med., Bd. 47, 1891, S. 145. E. Peiper, Das specif. Gewicht des menschlichen Blutes, Centralbl. f. klin. Med., Bd. 12, 1891, S. 217. O. Siegl, Ueber die Dichte des Blutes, Wiener klin. Wochenschr. 1891, No. 33, S. 606. Hammerschlag, Ueber das Verhalten des specifischen Gewichtes des Blutes in Krankheiten, Centralbl. f. klin. Med., 1891, No. 44. Menicanti, Ueber das specifische Gewicht des Blutes und dessen Beziehungen zum Hämoglobingehalte, Deutsch. Arch. f. klin. Mediz., Bd. 50, 1892, S. 407.

4) Vgl. auch Mosler, Pathologie und Therapie der Leukämie, Berlin 1892, S. 108.

5) Frerichs, Die Bright'sche Nierenkrankheit, Braunschweig 1851, S. 66.

fallend geringe Blutdichte bei der chronischen Nephritis. Eine Steigerung des specifischen Gewichtes des Blutes scheint beim Diabetes, aber durchaus nicht immer, konstatiert zu sein.

Der absolute Wassergehalt des Blutes läßt sich kaum ermitteln. Denn das Blut giebt erst bei andauerndem Erwärmen auf 110° sein Wasser vollkommen ab, wobei aber gleichzeitig schon flüchtige Produkte entweichen. Trotzdem soll diese Methode der Wasserbestimmung für vergleichende klinische Versuche brauchbar sein [1]), wobei als Norm ein Wassergehalt von etwa 77,28 % angenommen wird. Zu demselben Zweck hat Stintzing [2]) vorgeschlagen, kleine Blutproben (5—6 Tropfen) in gut verschließbaren Glasschälchen zu wiegen, dieselben 6 Stunden lang bei 65° zu trocknen und dann den Gewichtsverlust festzustellen. Bei dieser Temperatur wird zwar eine absolute Trockenheit nicht erreicht, dagegen findet andererseits noch keine Zersetzung sowie Verflüchtigung von Blutbestandteilen statt, und ferner wird eine sehr unbequeme Fehlerquelle, nämlich die starke Hygroskopizität des bei 110° getrockneten Blutrückstandes, vermieden.

Im allgemeinen dürfte sich aus diesen Bestimmungen des Trockenrückstandes ergeben, daß der Wassergehalt des Blutes bei Krankheiten annähernd mit seinem specifischen Gewicht und noch mehr mit seinem Eiweißgehalt parallel geht.

Um die Menge der Eiweißstoffe im Blute zu bestimmen, wird in einer genau zu messenden Blutprobe der Stickstoffgehalt nach der Methode von Kijeldahl ermittelt und der gefundene Wert mit 6,25 multipliziert (vgl. T. I, S. 278), wobei der Stickstoffgehalt der anderen im Blute vorhandenen Verbindungen wohl vernachlässigt werden kann. Bei gesunden Menschen findet man nach diesem Verfahren einen mittleren Eiweißgehalt von 22,6 Proz., doch kommen Schwankungen von 21 bis 23 Proz. vor [3]).

Der Eiweißgehalt des Blutes scheint im allgemeinen in einem bestimmten Verhältnis zur Menge des Blutfarbstoffs zu stehen, so daß beide Werte parallel gehen. Eine Verminderung des Bluteiweißes ist besonders konstatiert worden: bei perniciöser Anämie, Chlorose und Leukämie, sowie bei schwerem Typhus und chronischen Nierenerkrankungen.

Zur Trennung der morphologischen Blutbestandteile vom Plasma braucht man das Blut nur durch geeignete Mittel an der Gerinnung zu verhindern und sich selbst zu überlassen. Unter diesen Umständen senken sich allmählich die im Plasma suspendierten Blutkörperchen zu Boden.

Sehr einfach läßt sich dieses Absetzen der morphologischen Elemente im Pferdeblut erreichen, welches, wie bereits erwähnt wurde, schnell auf 0° abgekühlt, dauernd ungerinnbar bleibt. Nach spä-

---

1) Vgl. R. v. Jaksch, Ueber die Zusammensetzung des Blutes gesunder und kranker Menschen, Verhand. d. XII. Kongr. f. innere Med., 1893, S. 236 sowie Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 23, 1893, S. 187.

2) R. Stintzing, Zur Blutuntersuchung, Verhandl. d. XII. Kongr. f. innere Medizin, 1893, S. 249. Derselbe und Gumprecht, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 53, 1894, S. 265.

3) Vgl. v. Jaksch, Ueber die Zusammensetzung des Blutes gesunder und kranker Menschen, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 23, 1893, S. 187.

testens einer Stunde ist das durchsichtig gewordene Plasma frei von roten Blutkörperchen, während ihm Leukocyten nur in unbedeutenden Mengen beigemischt sind. Bringt man hierauf das in seine Bestandteile gesonderte Pferdeblut wieder auf Zimmertemperatur, so beginnt allmählich die Gerinnung, und man bemerkt in dem Gefäße zu unterst die roten Blutkörperchen, während darauf die specifisch leichteren Leukocyten in einer grauweißlichen Zone gelagert sind. Ueber diesen befindet sich dann das infolge der Fibrinbildung zu einer weißen und undurchsichtigen Gallerte erstarrte Blutplasma, aus welchem allmählich die flüssig gebliebenen Eiweißstoffe des Plasmas als Serum ausgepreßt werden. Auch am menschlichen Blut kann man beim langsamen Gerinnen, wie dies namentlich durch Abkühlen leicht erreichbar ist, eine schichtenweise Ablagerung der verschiedenen Blutbestandteile wahrnehmen. Dies war schon den alten Aerzten bekannt, welche im abgekühlten Aderlaßblut aus dem Umfange der Leukocytenschicht, der sogenannten Speckhaut (Crusta phlogistica seu inflammatoria), prognostische Schlüsse auf den Verlauf einer Krankheit zu ziehen sich berechtigt glaubten.

Das so durch einfache Abkühlung des Blutes gewonnene, von morphologischen Elementen im wesentlichen freie Plasma ist natürlich wegen seiner Gerinnbarkeit zu einer Untersuchung der in ihm enthaltenen genuïnen Eiweißstoffe nicht geeignet.

Um ungerinnbares Plasma zu erhalten, läßt sich dagegen Blut von Hunden benutzen, welches kurze Zeit nach der intravenösen Injektion von Albumosen aus einer Arterie entnommen wird [1]). (Vgl. oben S. 132.) Man bringt dann am besten die Blutkörperchen durch starkes Centrifugieren zum Absitzen. Das vollkommen klar gewordene und nur noch mit wenigen Leukocyten vermischte Plasma, welches man durch Ansaugen mit Hilfe einer Pipette oder durch einen Heber von den Blutkörperchen isolieren kann, gerinnt ebensowenig, wie das „Peptonblut“ selbst. Vermischt man es aber mit dem gleichen Volumen Wasser oder leitet ein paar Minuten lang Kohlensäure ein, so erfolgt nach einiger Zeit Gerinnung, so daß man das Gefäß umdrehen kann, ohne daß etwas ausfließt. Die geronnene Masse ist gewöhnliches Fibrin.

Ganz ebenso wie aus „Peptonblut“ läßt sich nicht gerinnendes Plasma auch aus Blut von beliebigen Warmblütern isolieren, denen kurze Zeit vor der Tötung Blutegelextrakt injiziert wurde [2]).

Bei der Reindarstellung des Plasmas hat man indessen zu bedenken, daß die roten Blutkörperchen sehr leicht zerstörbare Gebilde sind und dann ihr Hämoglobin in das Plasma übertreten lassen. Fällt nur ein Tropfen Wasser selbst in eine große Quantität ungerinnbar gemachten Blutes, so erscheint nach dem Absitzen der morphologischen Elemente das ganze Plasma rot gefärbt. Fängt man ferner das Blut von warmblütigen Tieren in einem kalten Gefäße auf, so beschlägt die Wandung des Gefäßes durch die Verdunstung aus

---

1) Vergl. Fano, Das Verhalten des Peptons gegen Blut und Lymphe, Du Bois' Arch., 1881, S. 277.

2) Vgl. J. Haycraft, Ueber die Einwirkung eines Sekretes des Blutegels auf die Gerinnbarkeit des Blutes, Arch. f. exper. Path. u. Pharmark., Bd. 18, 1884, S. 209. W. Dickinson, Ueber Blutegelextrakt und seine Wirkung auf das Blut, Journ. of Physiol., Bd. 11, 1890, S. 566.

dem Blute mit Wassertröpfchen, welche zur Auflösung von vielen Blutkörperchen hinreichen. Will man daher schon beim Auffangen des Blutes von Menschen oder warmblütigen Tieren eine Zerstörung von Blutkörperchen durchaus vermeiden, so ist es erforderlich, das Glas, in welches das Blut aufgenommen werden soll, vorher auf die Temperatur des Blutes zu erwärmen. Ferner muß man das Gefäß mit Blut völlig ausfüllen und gut verschließen, da sonst der Teil des Gefäßes über der Flüssigkeit sich schneller abkühlt, als das Blut, und dann doch mit einem Wasserniederschlag, der bald in das Blut hinabrinnt, bedeckt wird [1]). Hieraus folgt aber weiter, daß es kaum möglich ist, nach der oben erwähnten Methode, welche auf der Gerinnungsverhinderung durch schnelle und starke Abkühlung des normalen Blutes beruht, ein absolut hämoglobinfreies Plasma zu gewinnen. Hierzu eignet sich viel besser das durch Injektion von Albumosen oder Blutegelextrakt ungerinnbar gemachte Blut, welches ohne Gefahr der Fibrinbildung in körperwarmen und trockenen kleinen Glascylindern aufgefangen werden kann. Nachdem dieselben vollkommen gefüllt und verschlossen sind, werden sie auf die Centrifuge gestellt. Nach dem Zubodensinken der Blutkörperchen gewinnt man schließlich durch Abheben mittels einer Pipette ein absolut hämoglobinfreies Plasma, welches nur schwach gelblich gefärbt erscheint und bei seiner durch Einleiten von Kohlensäure bewirkten Gerinnung zu einer schneeweißen, allmählich im Serum schwimmenden Fibrinmasse erstarrt.

Nicht gerinnendes Plasma läßt sich ersichtlich auch durch Auffangen des frischen Blutes in Neutralsalzlösungen erhalten. Man verwendet zu diesem Zweck besonders schwefelsaures Natron oder Kochsalz in den oben (vergl. S. 131) angegebenen Verhältnissen, während Magnesiumsulfat weniger zu empfehlen ist, weil es leicht gewisse, zur Fibrinbildung notwendige Eiweißstoffe des Plasmas ausfällt, die sich dann dem Blutkörperchenniederschlag beimischen. Aus diesem Grunde sieht man auch oft die Gerinnung in einem Magnesiumsulfatplasma beim späteren Verdünnen desselben mit Wasser vollkommen ausbleiben. Meist genügt ein 24stündiges Stehen des in Salzlösungen aufgefangenen Blutes, um ein mehr oder weniger vollkommenes Absetzen der morphologischen Bestandteile zu erzielen. Durch Centrifugieren läßt sich dieser Prozeß sehr erheblich abkürzen. Das so gewonnene „Salzplasma“ kann hierauf von den Blutkörperchen abgehoben werden. Ein Nachteil desselben ist seine regelmäßig zu beobachtende Rotfärbung durch Blutfarbstoff, welcher aus den schrumpfenden roten Blutkörperchen ausgetreten ist. Dennoch wird diese Methode zur Darstellung der Eiweißstoffe des Plasmas vorwiegend benutzt.

Da man durch Schütteln des frischen Blutes mit Natriumoxalatpulver (0,06—0,1-proz.) ebenfalls die Blutgerinnung verhindern kann (vergl. S. 131), so dürfte sich auch ein hierauf fußendes Verfahren zur Darstellung von Plasma verwenden lassen [2]).

Kommt es nur darauf an, die Blutkörperchen zu isolieren, so

---

1) Vergl. Hoppe-Seyler u. Thierfelder's Handbuch der physiologisch-chemischen Analyse, 1893, S. 407.

2) Vergl. E. Biernacki, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 182 u. 183.

geht man hierzu meist von defibriniertem Blute aus[1]). Das durch Schlagen ausgeschiedene Fibrin wird durch ein leinenes Tuch abfiltriert und das Blut mit dem 10fachen Volumen einer Kochsalzlösung verdünnt, welche auf 1 Volumen konzentrierter Chlornatriumlösung 9 Volumina Wasser enthält[2]). Nach 24 Stunden haben sich die morphologischen Elemente größtenteils als schlammiger Niederschlag abgesetzt, was indessen durch Centrifugieren viel schneller zu erreichen ist. Gießt man hierauf die Flüssigkeit möglichst vollkommen ab und fügt unter Umschütteln von neuem Kochsalzlösung zu dem Bodensatz, so kann man die Blutkörperchen von Serumbestandteilen allmählich rein erhalten.

Will man aus dem defibrinierten Blut zugleich hämoglobinfreies Serum gewinen, so darf man beim Auffangen des frischen Blutes ein vorausgehendes Erwärmen des Glases auf Körpertemperatur aus den oben geschilderten Gründen nicht außer Acht lassen. Nach der durch Schlagen erfolgten Ausscheidung und dem Abfiltrieren des Fibrins wird direkt centrifugiert und endlich das Serum abgehoben. Die Ausscheidung der Blutkörperchen erfolgt durchaus nicht schneller, sondern sogar langsamer, wenn man das defibrinierte Blut mit Salzlösungen verdünnt[3]). Außerdem aber ist hierbei zu berücksichtigen, daß für jede Tierspecies und für jedes Salz nur eine ganz bestimmte Konzentration existiert, bei welcher kein Farbstoff aus den Blutkörperchen austritt, während eine Salzlösung, welche eine nur eben geringere Konzentration besitzt, eine Elimination des Hämoglobins verursacht. Für defibriniertes Rinderblut enthält z. B. die passende Kochsalzlösung 0,6—0,58 Proz. Chlornatrium, während vom Kalisalpeter 1,04—1 Proz. und vom wasserfreien Magnesiumsulfat 1,84 bis 1,78 Proz. erforderlich sind[4]).

Bei der Feststellung des quantitativen Verhältnisses der Blutkörperchen gegenüber dem Plasma stößt man auf erhebliche Schwierigkeiten.

Zwar gelingt es, aus einer gewogenen Quantität Blut die Gesamtheit der Blutkörperchen durch Senkenlassen auf der Centrifuge und hiermit verbundenes wiederholtes Auswaschen mittels in passender Weise verdünnter Kochsalzlösung zu isolieren und das Gewicht ihrer Trockensubstanz zu bestimmen, aber es fragt sich, ob nicht während dieses Auswaschens gewisse Bestandteile der Blutkörperchen in das verdünnte Serum und Waschwasser übertreten, wenn auch nachweislich vom Hämoglobin hierbei nichts verloren geht.

Aus der auffallenden Thatsache, daß im defibrinierten und viel mehr noch im gleichzeitig verdünnten Blute die Senkung der Blut-

---

1) Nach Biernacki gewinnt man allerdings völlig unveränderte Blutkörperchen nur aus unverdünntem und nichtdefibriniertem Blute, wobei die Anwendung der Centrifuge möglichst zu vermeiden ist. Vgl. Biernacki, a. a. O. S. 223 u. 224.

2) Vgl. Hoppe-Seyler und Thierfelder's Handbuch, S. 408.

3) E. Biernacki, a. a. O. S. 184.

4) H. Hamburger, Ueber den Einfluß chemischer Verbindungen auf Blutkörperchen im Zusammenhang mit ihren Molekulargewichten, Du Bois' Arch., 1886, S. 476 sowie „Die Permeabilität der roten Blutkörperchen etc., Zeitschr. f. Biolog., N. F., Bd. 8, 1890 S. 414.

körperchen viel langsamer verläuft, als im nicht defibrinierten und unverdünnten Blute, schließt BIERNACKI[1]) mit Recht, daß dieser Senkungsprozeß als keine rein mechanische Erscheinung, sondern als die Folge einer Ausscheidung von Plasma aus den Blutkörperchen zu betrachten ist. Das Defibrinieren und die Verdünnung des Blutes scheinen zu bewirken, daß die Blutkörperchen ihr Plasma fester zurückhalten als im nativen Blut und daher länger schwimmen, während sie sich erst bei der Plasmaabgabe zu Boden senken. Daß hierbei außer dem Plasma auch andere Proteïnstoffe austreten, ist nicht unwahrscheinlich, um so weniger, als die Bestimmungen der Blutkörperchentrockensubstanz höchst schwankende Werte (35—40 Proz.) ergeben haben[2]).

Hiernach würde im cirkulierenden Blute viel weniger freies Plasma vorhanden sein, als sich bei der Sedimentierung abgescheidet. Dennoch ist natürlich nur das letztere einer Bestimmung zugänglich.

Die Ermittelung des Gewichtsverhältnisses der feuchten Blutkörperchen gegenüber dem Plasma kann nach einem Vorschlage von HOPPE-SEYLER[3]) etwa in der Weise geschehen, daß man frisches Blut (ca. 30—40 ccm) in einem verschließbaren Bechergläschen auffängt, das Fibrin durch Schlagen mit einem Fischbeinstäbchen zur Ausscheidung bringt und das Ganze wägt. Dann wird das Blut mit dem 10 fachen Volumen einer verdünnten Kochsalzlösung (vergl. S. 142) gemischt und das Fibrin mit Hilfe eines Koliertuches entfernt, worauf man durch wiederholtes Centrifugieren und Auswaschen mit Chlornatriumlösung die abgesetzten Zellen von allen Serumbestandteilen befreit. Nach dem Zusatz von viel Alkohol lassen sich endlich die Blutkörperchen, nur noch durch Kochsalz verunreinigt, auf ein gewogenes Filter bringen, zur Entfernung der Fette, Lecithine und Cholestearine mit warmem Alkohol und Aether auswaschen, trocknen und wägen. Verascht man dieselben hierauf und zieht das Gewicht der Asche mit Ausnahme des (aus dem Blutfarbstoff stammenden) Eisenoxydes vom Gewicht der trockenen Blutkörperchen ab, so erhält man das Gewicht aller Proteïnstoffe, welche in den Blutkörperchen eines bekannten Blutquantums enthalten sind.

Weiter wird von einer zweiten Portion desselben Blutes, in welcher zunächst zweckmäßig ebenfalls das Fibrin zur Ausscheidung gebracht wird, das Gesamtgewicht und dann, wie vorher, durch Alkoholfällung, Ausziehen des Niederschlages mit warmem Alkohol und Aether, Trocknen, Wägen und Veraschen die Summe der Proteïnstoffe, mit Einschluß des Fibrins, bestimmt. Subtrahiert man von dem erhaltenem Wert den für die Proteïnstoffe der Blutkörperchen gefundenen, nachdem man beide Zahlen auf 100 gr Blut umgerechnet hat, so kennt man auch das Gewicht der im Plasma enthaltenen Proteïnstoffe.

---

1) E. BIERNACKI, Ueber die Beziehung des Plasmas zu den roten Blutkörperchen etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 209.

2) Vergleiche die Litteraturangaben bei BIERNACKI, a. a. O. S. 223.

3) Vgl. F. HOPPE-SEYLER u. THIERFELDER, Handbuch d. physiolog.-chemischen Analyse, 1893, S. 418—420.

Endlich wird in einem gewogenem Quantum reinen Plasmas, welches man durch starke Abkühlung einer Blutprobe des nämlichen Tieres gewinnen kann, eine Eiweißbestimmung ausgeführt.

Aus diesen drei Daten läßt sich nunmehr ohne weiteres die Gewichtsmenge des Plasmas in 100 g Blut berechnen, während sich das Gewicht der feuchten Blutkörperchen aus der Differenz zwischen dem Gewicht des Blutes und des Plasmas ergiebt.

Das eben besprochene Verfahren ist indessen nur brauchbar bei Blutarten, deren Körperchen sich in dem mit Kochsalzlösung verdünnten Serum verhältnismäßig leicht und vollkommen absetzen. Es eignet sich daher namentlich für die Analyse des Menschen- und Pferdeblutes, sowie für Vogel-, Amphibien- und Fischblut, falls man in den letzteren Fällen zur Verdünnung des Serums und zum Auswaschen der Blutkörperchen statt der Kochsalzlösung Natriumsulfatlösung von entsprechender Konzentration anwendet. Denn in kochsalzhaltigem Wasser quellen die Nukleïne, welche in den kernhaltigen roten Blutkörperchen der zuletzt genannten Tiere sich vorfinden. Für die Untersuchung von Rind- und Schweineblut dagegen ist diese Methode weniger zu empfehlen.

Ein weiteres, ebenfalls von Hoppe-Seylfr [1]) angegebenes Verfahren zur Bestimmung des Gewichtsverhältnisses zwischen Plasma und Blutkörperchen beruht auf der Ueberlegung, daß man dieses Verhältnis ermitteln kann, wenn sich im Plasma eine ihrem Gewichte nach bestimmbare Substanz ausschließlich findet, welche in den Blutkörperchen nicht vorkommt. Eine solche Substanz ist aber der Faserstoff, wenn man von den Fibrinspuren, welche sich beim Vermischen von Blutkörperchen mit Wasser bilden, absieht.

Wägt man das aus einer gewogenen Quantität Blut beim Schlagen sich bildende Fibrin gehörig im ausgewaschenen und getrockneten Zustande und ebenso in einer gewogenen Quantität Plasma desselben Blutes, so ist durch einfache Rechnung zu finden, wieviel Plasma das Blut enthält. Zieht man dann vom Gewichte des ganzen Blutes das Gewicht des Plasmas ab, so erhält man das Gewicht der feuchten Blutkörperchen. Besonders brauchbar ist dieses Verfahren für Menschen- und Pferdeblut.

Auf ganz demselben Prinzip beruht die Methode von Bunge [2]), nach welcher das Natron im Blutplasma bestimmt wird. Dieses fehlt bei vielen Tieren, namentlich beim Pferde und Schwein, wahrscheinlich vollkommen in den Körperchen. Dagegen enthalten die Blutzellen vom Hund und vom Rind reichlich Natron. Für letztere Blutarten ist also das Natronverfahren nicht zu verwenden.

Die nach den eben mitgeteilten Methoden vorgenommenen Gewichtsbestimmungen der feuchten Blutkörperchen und des Plasmas haben nicht nur bei den verschiedenen Tieren, sondern auch bei verschiedenen Individuen derselben Species sehr differierende Werte ergeben. Die vorliegenden Analysen sind, unter Vernachlässigung des ausgeschiedenen Fibrins, nur auf das Serum berechnet.

---

1) Vgl. Hoppe-Seyler u. Thierfelder, a. a. O. S. 417.

2) G. Bunge, Zur quantitativen Analyse des Blutes, Zeitschr. f. Biolog., Bd. 12, 1876, S. 191.

Hiernach kommen

beim Menschen[1])	im Mittel auf	48 Proz.	Blutkörp.	52 Proz. Serum
„ Pferd[2])	„ „	53 „	„	47 „ „
„ Schwein[3])	„ „	43,5 „	„	56,5 „ „
„ Rind[3])	„ „	32 „	„	68 „ „
„ Hund[4])	„ „	35,7 „	„	64,3 „ „

Die roten Blutkörperchen.

Sie bilden beim Menschen und den meisten Säugern runde bikonkave Scheiben, welche keine Kerne führen. Einen solchen besitzen dagegen die elliptischen, ebenfalls bikonkaven roten Blutzellen des Kamels, des Lamas, sowie der Vögel, Fische[5]), Reptilien und Amphibien, von denen namentlich letztere erheblich größer sind als die roten Blutkörperchen des Menschen.

Auch die Anzahl der roten Blutzellen wechselt bei den verschiedenen Tierarten. Besonders reich daran ist das Blut der Fleischfresser, sehr arm dagegen dasjenige der Kaltblüter. Beim Menschen finden sich etwa 4,5 bis 5 Millionen roter Blutkörperchen in einem Kubikmillimeter Blut[6]).

In neuerer Zeit hat man die Wahrnehmung gemacht, daß die Bewohner hoch gelegener Oertlichkeiten bedeutend mehr rote Blutkörperchen in ihrem Blut aufweisen, als dies in der Norm der Fall ist. So fand zuerst Viault[7]) bei den Bewohnern der Hochplateaus von Südamerika 6,5 bis gegen 8 Millionen roter Blutkörperchen im Kubikmillimeter Blut. Begeben sich ferner Menschen aus der Ebene

---

1) H. Arronet, Quantitative Analyse des Menschenblutes, Inaug.-Dissert., Dorpat 1887. Vergl. dagegen Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 185.

2) G. Bunge, Zur quantitativen Analyse des Blutes, Zeitschr. f. Biol., Bd. 12, 1876, S. 191. Hiervon sehr abweichende Resultate fand beim Pferdeblut Hoppe-Seyler. Vgl. Virchow's Arch. Bd. 12, 1857, S. 483 sowie Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 185.

3) G. Bunge, a. a. O.

4) Analyse von Hohlbeck, vgl. Hoppe-Seyler, Physiolog. Chemie, 1881, S. 447.

5) Nur Petromyzon besitzt runde kernhaltige Blutkörperchen.

6) Ueber die Methoden der Blutkörperchenzählung vergl. Malassez, Compt. rend., 1872 sowie Arch. de Physiol., 1874, Gowers, Lancet, 1877, sowie besonders R. Thoma, Die Zählung der weißen Zellen des Blutes, Virchows Arch., Bd. 87, 1882, S. 201.

7) P. Viault, Ueber die bedeutende Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen bei den Bewohnern der Hochplateaus von Südamerika, Compt. rend., Bd. 111, 1891, S. 917 u. Bd. 112, 1891, S. 295 sowie Compt. rend. soc. biol., Bd. 44, 1892, S. 569. A. Müntz, Ueber die Bereicherung des Blutes an Hämoglobin, abhängig von den Existenzbedingungen, Compt. rend., Bd. 112, 1891, S. 298. F. Egger, Ueber Veränderungen des Blutes im Hochgebirge, Verhandl. des XII. Congr. f. innere Med., Wiesbaden 1893, S. 262. A. Rollet, Betrachtungen über die Mauserung des Blutes, Wiener klin. Wochenschr. 1894, No. 31, S. 577, sowie A. Mercier, Arch. de Physiol., Bd. 26, 1895, No. 4, S. 769.

auf hochgelegene Punkte, so tritt diese Blutveränderung im Laufe von etwa 14 Tagen ein, während sie umgekehrt in derselben Zeit beim Aufenthalt in der Ebene wieder verschwindet. Ganz dieselben Beobachtungen sind auch an verschiedenen Tieren gemacht worden. Da es bekannt ist, daß der Blutfarbstoff den an ihn locker gebundenen Sauerstoff beim Sinken des äußeren Luftdrucks unter einer bestimmten Grenze allmählich in Freiheit setzt, so scheint es zunächst, daß nur durch diese an hoch gelegenen Orten eintretende Vermehrung der roten Blutkörperchen, denen eine entsprechende Steigerung des sauerstoffbindenden Blutfarbstoffs entspricht, die betreffenden Individuen imstande wären, trotz der Verminderung des Luftdrucks, den Sauerstoff im Blut normal zu erhalten. Indessen kann diese Erscheinung der Blutkörperchenvermehrung nach den Untersuchungen von Fränkel und Geppert[1]), sowie von Hüfner[2]) nicht als eine regulierende, sondern höchstens als eine prophylaktische betrachtet werden. Letzterer hat nämlich festgestellt, daß die Entbindung des Sauerstoffs von dem Blutfarbstoff erst bei einem Luftdruck von 358 mm Hg, also nicht ganz der Hälfte des normalen, beginnt, welchem eine Höhe von 5961 m entspricht. Eine solche Luftdruckerniedrigung ist aber bei den vorliegenden Befunden nie erreicht worden.

Eine Verminderung der Anzahl der roten Blutkörperchen ist unter pathologischen Verhältnissen, namentlich nach größeren Blutungen, sowie bei chronischen Anämien nachgewiesen.

Einzeln unter dem Mikroskop betrachtet, erscheinen die roten Blutzellen als durchsichtige, glatte und schwach gelblich-grün gefärbte Gebilde, welche sehr biegsam, weich und elastisch sind. Im unbewegten Blut lagern sie sich gern mit den Oberflächen aneinander und stellen so geldrollenförmige Säulen dar.

Die rote Färbung wird durch den wichtigsten Bestandteil dieser Gebilde, den eisenhaltigen Blutfarbstoff oder das Hämoglobin, hier in der Form des Oxyhämoglobins vorhanden, bedingt, welches beim Menschen etwa 13 Proz. vom Gewicht des Gesamtblutes, 40,4 Proz. vom Gewicht der feuchten Blutkörperchen und 95,5 Proz. vom Gewicht aller organischen Stoffe derselben ausmacht[3]). Sämtliche übrigen Bestandteile der roten Blutkörperchen werden als „Stroma" zusammengefaßt und stellen in ihrer Gesamtheit eine Art Protoplasma vor, in welchem der Blutfarbstoff eigentümlich gebunden ist.

Will man das krystallisierende Oxyhämoglobin vom Stroma trennen und rein darstellen, so sind zunächst die Blutzellen im defibrinierten Blut durch wiederholtes Centrifugieren und Auswaschen

---

1) Fränkel u. Geppert, Ueber die Wirkungen der verdünnten Luft auf den Organismus, Berlin 1883, S. 47.

2) G. Hüfner, Neue Versuche über die Tension des Sauerstoffs im Blute und in Oxyhämoglobinlösungen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 584 u. Bd. 13, 1889, S. 288 sowie Du Bois' Arch., 1890, S. 1. Vergl. auch P. Regnard, Die Ursachen der Bergkrankheit, Compt. rend. Soc. biol. 1894, S. 365.

3) Vgl. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol-Chem., Bd. 15, 1891, S. 181 und 186. Ueber die Quantitätsverhältnisse des Hämoglobins verschiedener Säugetiere vgl. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuchungen, 1868, S. 391 u. G. Jüdell, ebendas., S. 386. Besonders wenig Hämoglobin findet sich im Blut der Kaltblüter.

mit Kochsalzlösung vom Serum vollkommen zu isolieren, wie dies schon oben beschrieben wurde.

Den Blutkörperchenbrei bringt man sodann mit nicht zu viel Wasser in einen Scheidetrichter, giebt etwa ebensoviel Aether hinzu, schüttelt einigemal durch und filtriert die untere dunkelrote wäßrige Lösung nach ihrer Scheidung von der ätherischen Schicht durch ein Papierfilter.

Die klare wäßrige Flüssigkeit wird durch Einstellen in Eiswasser auf 0° abgekühlt und genau mit dem viertel Volumen absoluten Alkohols versetzt, der gleichfalls vorher auf 0° abgekühlt wurde. Läßt man nunmehr die Mischung bei —2 bis —10° C wenigstens 24 Stunden stehen, so erfolgt während dieser Zeit bei allen Blutarten die Krystallisation des Oxyhämoglobins.

Indessen tritt eine partielle Krystallbildung bei Meerschweinchen-, Ratten-, Eichhörnchen- oder Hundeblut meist schon nach dem Schütteln der Blutkörperchen mit Wasser und Aether ein, so daß beim nachfolgenden Filtrieren der wäßrigen Blutfarbstofflösung ein nicht geringer Anteil der Oxyhämoglobinkrystalle auf dem Filter zurückbleibt. In diesem Falle löst man dieselben mit nicht zu viel Wasser vorsichtig bei 30—40° C, filtriert schnell, läßt auf 0° erkalten, fügt ein viertel Volumen stark abgekühlten Alkohols hinzu und läßt wie oben bei –2° C stehen.

Auf jeden Fall sind die erhaltenen Blutfarbstoffkrystalle, gleichviel ob sie sich langsam oder, wie bei den genannten Tierarten, schnell bilden, abzufiltrieren, zwischen Fließpapier abzupressen und zur völligen Reinigung in der beschriebenen Weise mehrfach umzukrystallisieren [1]).

Unsere Kenntnisse über den Blutfarbstoff sind namentlich durch Hoppe-Seyler [2]) begründet worden, welcher auch die Krystallisierbarkeit desselben zuerst in unzweifelhafter Weise demonstrierte.

Das Oxyhämoglobin muß als die Sauerstoffverbindung eines anderen Farbstoffs, des dunkel purpurfarbenen Hämoglobins betrachtet werden. Letzteres ist in den Venen ausschließlich enthalten, während das hellrote Oxyhämoglobin hauptsächlich dem arteriellen Blut angehört [3]). Da sich beide Farbstoffe in den unversehrten Blutkörperchen gegen gewisse Reagentien anders verhalten als im freien Zustande, sind das Oxyhämoglobin und das Hämoglobin nach der Ansicht von Hoppe-Seyler [4]) erst Zerfallsprodukte zweier anderer, in den Blutkörperchen vorhandener Pigmente — des „Arterins“ und des „Phlebins“, welche bei der Auflösung der Blutzellen in Lecithin und die erstgenannten Blutfarbstoffe zerfallen.

---

1) Vgl. hierüber Hoppe-Seyler, Medicin.-chem. Untersuchungen, Berlin 1867, Heft 2, S. 170, sowie Hoppe-Seyler u. Thierfelder, Handb. der physiolog.-chem. Analyse, 1893, S. 274. Ferner: O. Zinoffsky, Ueber die Größe des Hämoglobinmoleküls, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 18–24.

2) Vgl. besonders Hoppe-Seyler, Medicinisch-chemische Untersuchungen, Berlin 1866—1871 sowie Zeitschr. f. physiol. Chemie.

3) Vgl. Hoppe-Seyler, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch., 1864, No. 52.

4) Hoppe-Seyler, Beiträge zur Kenntnis der Eigenschaften des Blutfarbstoffs, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 477.

Das Oxyhämoglobin der verschiedenen Tiere ist keineswegs identisch. Dies ergiebt sich sowohl aus der differierenden Krystallform, dem wechselnden Krystallwassergehalt und der verschiedenen Löslichkeit, als auch aus der abweichenden elementaren Zusammensetzung und der ungleichen Resistenz der einzelnen Blutfarbstoffe gegen zersetzende Reagentien [1]).

Während das Oxyhämoglobin des Menschenblutes nur mikroskopisch wahrnehmbare rhombische Nadeln bildet, erscheinen die Krystalle des Blutfarbstoffs vom Pferde oft als makroskopische, mehrere Millimeter lange vierseitige Prismen, diejenigen vom Meerschweinchen, der Ratte und mancher Vögel als wohlausgebildete rhombische Tetraëder, die des Eichhörnchens und des Hamsters als hexagonale sechsseitige Tafeln [2]). Der Krystallwassergehalt ist auf 3—10 Proz. bestimmt worden.

Die verschiedene Löslichkeit der Oxyhämoglobine bedingt die größere oder geringere Leichtigkeit der Darstellung ihrer Krystalle. Am günstigsten verhält sich in dieser Beziehung der Farbstoff aus Meerschweinchen-, Ratten- oder Eichhörnchenblut; auch Pferde-, Hunde-, Katzen- und Mäuseblut ist sehr geeignet, während das leicht lösliche Oxyhämoglobin aus Schweine- und Rinderblut nur sehr schwer krystallisiert zu erhalten ist.

Die besonders leichte Krystallisierbarkeit des Farbstoffs aus Meerschweinchen-, Ratten- und Eichhörnchenblut läßt sich demonstrieren, wenn man einige Blutstropfen dieser Tiere mit dem gleichen Volumen Wasser auf einem Objektträger verreibt. Die Krystallisation ist dann unter dem Mikroskop zu verfolgen.

Nach den Resultaten der zahlreich vorliegenden Analysen [3]) der Oxyhämoglobine differiert die elementare Zusammensetzung derselben nicht nur bei den verschiedenen Tieren, sondern auch bei verschiedenen Individuen derselben Species so erheblich, daß es sehr fraglich bleibt, ob es je gelungen ist, völlig reine Blutfarbstoffkrystalle darzu-

---

1) E. Körber, Ueber Differenzen des Blutfarbstoffs, Inaug.-Diss., Dorpat 1866, sowie besonders F. Krüger, Ueber die ungleiche Resistenz des Blutfarbstoffs verschiedener Tiere gegen zersetzende Agentien, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 318.

2) Vgl. hierüber besonders die zusammenfassende Abhandlung von W. Preyer, Die Blutkrystalle, Jena 1871, sowie Halliburton, Medizin. Centralblatt, 1886, S. 862 (Ref. nach British med. Journ., 1886, II).

3) Hoppe-Seyler, Medicin.-chem. Untersuchungen, Heft 3, 1868, S. 370. Derselbe und Kossel, Das Oxyhämoglobin des Pferdeblutes, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1879, S. 150. J. Otto, Ueber das Oxyhämoglobin des Schweines, ebendas., Bd. 7, 1883, S. 57. Derselbe, Beiträge zur Kenntnis der Blutfarbstoffe (vom Pferde), Pflügers Arch., Bd. 31, 1883, S. 240. M. Bücheler, Beiträge zur Kenntnis des Pferdeblutfarbstoffs, Inaug.-Diss., Tübingen 1883. G. Hüfner, Ueber das Oxyhämoglobin des Pferdes, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 358 sowie Beiträge zur Physiologie, Festschrift für C. Ludwig, Leipzig 1887. O. Zinoffsky, Ueber die Größe des Hämoglobinmoleküls (vom Pferde), Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 16. A. Jaquet, Elementaranalyse des Hundeblut-Hämoglobins, ebendas., Bd. 12, 1888, S. 285 sowie Bd. 14, 1890, S. 289.

stellen. Aus diesem Grunde scheint es gewagt, Formeln für ein Oxyhämoglobin auf Grund der vorhandenen Analysen aufzustellen.

So fanden zum Beispiel in den Pferdeblutkrystallen Hoppe-Seyler und Kossel [1]) 54,87 Proz. Kohlenstoff, 0,47 Proz. Eisen und 0,65 Proz. Schwefel, während die unter der Leitung von Bunge mit größter Sorgfalt ausgeführten Analysen von Zinoffsky [2]) nur einen Kohlenstoffgehalt von 51,15 Proz., einen Eisengehalt von 0,34 Proz., sowie einen Schwefelgehalt von 0,39 Proz. ergaben. Im übrigen wird für die verschiedenen Oxyhämoglobine ein Stickstoffgehalt von 16,09 bis 17,94 Proz., sowie ein Wasserstoffgehalt von 6,76 — 7,39 Proz. angegeben.

Die aus Vogelblut dargestellten Blutfarbstoffkrystalle enthalten ferner auch Phosphor [3]). Doch ist es sicher, daß dieser Phosphorgehalt nur der Nukleïnsäure zukommt, welche aus den Kernen der roten Vogelblutkörperchen stammt und sich dem Blutfarbstoff beimischt [4]).

Das Oxyhämoglobin jeder Herkunft ist besonders in sehr verdünnten kohlensauren Alkalien, aber auch in reinem Wasser unverändert [5]) löslich, selbst wenn dasselbe etwas Alkohol enthält. In absolutem Alkohol dagegen ist der Blutfarbstoff ganz unlöslich und geht schon nach kurzdauernder Berührung mit demselben in den koagulierten Zustand über. Das Koagulat, welches oft noch als Pseudomorphosen die Krystallform des Oxyhämoglobins zeigt, ist als „Parahämoglobin" bezeichnet worden [6]). Dasselbe ist indessen nach Hoppe-Seyler [7]) keineswegs eine chemische Verbindung, sondern nur das Gemisch der Zersetzungsprodukte des Blutfarbstoffs.

Die meisten Schwermetallsalze fällen das Oxyhämoglobin aus seinen Lösungen, nur das neutrale und basische Bleiacetat machen hiervon eine Ausnahme. Indessen tritt beim Stehen des Blutfarbstoffs mit den Bleisalzen allmählich eine Zersetzung ein, worauf die Zersetzungsprodukte Fällungen geben.

Völlig trockenes Oxyhämoglobin ist recht beständig. Man kann es in diesem Zustande auf 100° C erhitzen, ohne daß es sich dabei verändert. Dagegen beobachtet man bei der Aufbewahrung des Blutfarbstoffs im feuchten Zustande bald eine Zersetzung. Dieselbe erfolgt momentan unter Ausscheidung von koaguliertem Eiweiß, wenn man die wäßrige Lösung des Oxyhämoglobins auf etwa 80° C erhitzt.

---

1) F. Hoppe-Seyler u. Kossel, a. a. O.

2) O. Zinoffsky, a. a. O.

3) Vgl. Hoppe-Seyler, Medizin.-chem. Untersuchungen, Heft 3, 1868, sowie besonders A. Jaquet, Beiträge zur Kenntnis des Blutfarbstoffs, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 292 u. ff.

4) Y. Inoko, Einige Bemerkungen über phosphorhaltige Blutfarbstoffe, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 57.

5) Vgl. G. Hüfner, Wirkt ausgekochtes, völlig sauerstofffreies Wasser zersetzend auf Oxyhämoglobin? ebendas., Bd. 10, 1886, S. 218.

6) M. Nencki u. S. Sieber, Untersuchungen über den Blutfarbstoff, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 18, 1885, S. 392. M. Nencki, Ueber das Parahämoglobin, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 20, 1886, S. 332.

7) F. Hoppe-Seyler, Ueber Blutfarbstoffe und ihre Zersetzungsprodukte, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 334.

Für die Erkennung des Oxyhämoglobins sind besonders seine zuerst von Hoppe-Seyler untersuchten Lichtabsorptionsverhältnisse wichtig[1]). Der Farbstoff zeigt nämlich in passender Verdünnung zwei Absorptionsstreifen, den einen bei D und einen anderen breiteren, aber weniger scharf begrenzten bei E, welch letzterer auch bei allmählich eintretender Verdünnung zuerst verschwindet. In einer Flüssigkeitsschicht von 1 cm Dicke sind beide Absorptionsstreifen noch bei einem Gehalt der Lösung von 0,01 Proz. Oxyhämoglobin deutlich zu erkennen.

Das Oxyhämoglobin ist eine chemische Verbindung von 1 Molekül Hämoglobin mit 1 Molekül Sauerstoff. Letzterer wird bei der Atmung an die Gewebe abgegeben und kann deshalb als „respiratorischer Sauerstoff" bezeichnet werden. Derselbe ist sehr locker gebunden, so daß er bereits im Vakuum unter einer Dissociation des Oxyhämoglobinmoleküls vollkommen entweicht.

Daß thatsächlich das Oxyhämoglobin den Charakter einer molekularen chemischen Verbindung besitzt, folgt, abgesehen von seinem specifischen Spektrum[2]), aus dem Befunde, daß eine bestimmte Menge in Wasser gelösten Oxyhämoglobins (vom Hunde) beim Evakuieren wenigstens annähernd so viel Sauerstoff an den luftleeren Raum abgiebt, als das angegebene molekulare Verhältnis theoretisch verlangt. Ganz dasselbe läßt sich beim Einleiten von Kohlenoxyd in eine Oxyhämoglobinlösung von bekanntem Gehalt feststellen[3]). Unter diesen Umständen wird nämlich der Sauerstoff im Oxyhämoglobin durch das Kohlenoxyd ersetzt und zwar durch ein gleiches Volumen dieses Gases. Schon letztere Thatsache spricht wenigstens für eine chemische Bindung des Sauerstoffs im Molekül des Blutfarbstoffs. Ebenso wie das Kohlenoxyd wirkt auch das Stickoxyd, welches seinerseits wieder das Kohlenoxyd aus dessen Hämoglobinverbindung zu verdrängen vermag. Bringt man endlich eine durch irgend welche Maßnahmen vom respiratorischen Sauerstoff völlig befreite Blutfarbstofflösung wieder mit Sauerstoff zusammen, so nimmt sie davon eine Menge auf, welche einem Molekül Sauerstoff für je ein Molekül Hämoglobin entspricht[4]). Daß bei dieser Sauerstoffbindung der Eisengehalt des Blutfarbstoffs eine Rolle spielt, ist nicht unwahrscheinlich. Bei dieser Annahme würde ein Atom Eisen zwei bis drei Atome Sauerstoff binden müssen.

---

1) Vgl. Hoppe-Seyler, Virchows Arch., Bd. 23, 1862, S. 8.

2) Vgl. Hoppe-Seyler, Virchow's Arch., Bd. 29, 1864, S. 598 sowie Mediz.-chem. Untersuchungen, Heft 2, 1868, S. 191.

3) Vgl. besonders Dybkowsky, Hoppe-Seyler's medic.-chem. Untersuchungen, Heft 1, 1866, S. 117. G. Hüfner, Ueber die Quantität Sauerstoff, welche 1 g Hämoglobin zu binden vermag, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1878, S. 317 und S. 386. Derselbe, Ueber die Bestimmung des Hämoglobin- und Sauerstoffgehaltes im Blute, ebendas., Bd. 3, 1879, S. 1. Vergl. ferner J. Marshall, Bestimmung des Molekulargewichts vom Hundehämoglobin durch Verdrängung des Kohlenoxyds seiner Kohlenoxydverbindung mittels Stickoxyd, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 81, sowie R. Külz, ebend., S. 384. G. Hüfner, Ueber das Oxyhämoglobin des Pferdes, ebend., Bd. 8, 1884, S. 363—365.

4) Vgl. W. Preyer, Beobachtungen und Versuche über das Hämoglobin, Inaug.-Dissert., Bonn, 1866, S. 19.

Das Oxyhämoglobin wird nicht nur im Vakuum vollkommen zu Hämoglobin reduciert. Dasselbe geschieht vielmehr auch, wenn man einen Strom indifferenten Gases, zum Beispiel Wasserstoff, Stickstoff oder Kohlensäure durch seine Lösung leitet. Ebenso wirken wohl die meisten Reduktionsmittel, wie Schwefelammonium und die Fäulnis [1]). Dagegen scheint durch gewisse reducierende Agentien wie Hydrosulfit, nur ein Teil des durch Evakuieren eliminierbaren Sauerstoffs dem Oxyhämoglobin entzogen zu werden. Es resultiert ein Farbstoff, welcher in Bezug auf seinen Sauerstoffgehalt zwischen dem Oxyhämoglobin und Hämoglobin steht und als „Pseudohämoglobin" bezeichnet wird. Derselbe zeigt übrigens die Absorptionserscheinungen des völlig reduzierten Blutfarbstoffs [2]).

Bohr [3]) hat in neuerer Zeit behauptet, daß in jedem Blut neben dem gewöhnlichen Oxyhämoglobin mindestens noch drei andere Verbindungen des Hämoglobins mit Sauerstoff existierten, die alle dieselben spektroskopischen Erscheinungen zeigten, jedoch den respiratorischen Sauerstoff in wechselnder Menge enthielten. Diese Anschauung, welche den allgemeinen Vorstellungen über die Natur des Oxyhämoglobins durchaus widersprechen würde, kann durch die Untersuchungen von Hüfner [4]) als widerlegt gelten, nach welchen es sich bei den verschiedenen Blutfarbstoffen von Bohr um Gemische von reinem Oxyhämoglobin mit Zersetzungsprodukten desselben handelt.

Das Studium der Zersetzung des Blutfarbstoffs hat gezeigt, daß er zu den Proteïden gehört. Schon infolge seiner bei 80° C erfolgenden Koagulation zerfällt das Oxyhämoglobin in Eiweiß, welches sich aus der wäßrigen Lösung als Gerinnsel abscheidet, und in ein eisenhaltiges Pigment, das sogenannte Hämatin. Letzteres läßt, aus den Oxyhämoglobinen verschiedener Herkunft dargestellt, keine chemischen Differenzen erkennen [5]). Ebenso wie durch heißes Wasser wird das Oxyhämoglobin schon beim Behandeln mit sehr verdünnten Säuren, Magen- oder Pankreassaft, sowie mit stärkeren fixen Alkalien, namentlich schnell beim Erwärmen, zerlegt. Beständiger ist das Oxyhämoglobin gegen verdünntes Ammoniak. Bei diesen Zersetzungen durch Säuren oder Alkalien entstehen im allgemeinen neben dem Hämatin Acidalbumin beziehungsweise Albuminat, welche meist in der Zersetzungsflüssigkeit gelöst bleiben.

Dem nach der unten zu beschreibenden Methode rein darge-

---

1) Vgl. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 125.

2) Vgl. M. Siegfried, Ueber Hämoglobin, Du Bois' Arch., 1890, S. 185.

3) Chr. Bohr, Ueber die Verbindungen des Hämoglobins mit Sauerstoff, sowie „Ueber 'die specifische Sauerstoffmenge' des Blutes und die Bedeutung derselben für den respiratorischen Stoffwechsel", Centralbl. f. Physiologie, Bd. 4, 1890, S. 249 und 254. Vgl. auch dessen Abhandlungen im Skandin. Arch. f. Physiologie, Bd. 3, 1891, S. 69, 76 u. 101.

4) G. Hüfner, Neue Versuche zur Bestimmung der Sauerstoffkapacität des Blutfarbstoffs, Du Bois' Arch., 1894, S. 130.

5) Nencki und Sieber, Die Darstellung und Zusammensetzung der Häminkrystalle und des Hämatins, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 18, 1884, S. 401 und Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 17, 1884, S. 2267 sowie Bd. 18, 1885, S. 392.

stellten Hämatin soll nach Nencki und Sieber[1]) die Zusammensetzung $C_{32}H_{32}N_4O_4Fe$ zukommen. Dasselbe besitzt eine blauschwarze, metallglänzende Farbe, ist aber noch nicht krystallisiert erhalten worden. Man kann dasselbe bis auf 180° C erhitzen, ohne daß es sich zersetzt.

Wird dagegen Oxyhämoglobin unter Zusatz von sehr wenig Kochsalz in Eisessig gelöst und die Flüssigkeit erhitzt, so fällt die salzsaure Verbindung des Hämatinanhydrides, das sogenannte „Hämin", in charakteristischen mikroskopischen Krystallen aus[2]), welche mit Alkohol und Aether gewaschen nach Nencki und Sieber[3]) die Zusammensetzung $C_{32}H_{30}N_4O_3Fe . ClH$ besitzen. Dieselben bilden ein blauschwarzes, metallglänzendes Krystallpulver, welches mikroskopisch betrachtet aus langgezogenen rhombischen Plättchen besteht, die im durchfallenden Lichte braun erscheinen.

Das Hämin ist, gleich dem Hämatin, weder in Wasser, noch in Alkohol oder Aether löslich, nur sehr wenig löst es sich in Eisessig und in verdünnten Mineralsäuren, dagegen wird es leicht von verdünnten alkalischen Flüssigkeiten sowie von säurehaltigem Alkohol aufgenommen, indem es erstere in dicken Schichten rot, in dünnen grünlich, letzteren dagegen braun färbt. Die alkalischen Lösungen werden durch Kalk oder Barytlösung gefällt.

Die leicht zu isolierenden Häminkrystalle können zur Reindarstellung auch des Hämatins verwendet werden[4]). Zu diesem Zwecke löst man dieselben in sehr verdünnter Kalilauge und übersättigt die Flüssigkeit mit sehr verdünnter Salzsäure. Hierbei fällt das Hämatin völlig rein in braunen Flocken aus, welche mit heißem Wasser vollkommen chlorfrei gewaschen und bei ca. 120° C getrocknet werden.

Behandelt man Hämatin oder die Häminkrystalle mit konzentrierter Schwefelsäure, mit rauchender Salzsäure von 180°[5]) oder mit Eisessig und Bromwasserstoff[6]), so wird das Eisen vollkommen abgespalten, und es entsteht beim nachträglichen Verdünnen der Flüssigkeiten, unter Aufnahme von Wasser, ein dem Bilirubin isomeres Pigment (vergl. Teil I, S. 171), welches von Hoppe-Seyler als „Hämatoporphyrin" bezeichnet ist. Dasselbe bildet mit verdünnten Mineralsäuren tief rot gefärbte Lösungen, aus welchen sich beim Neutralisieren der Farbstoff in braunen Flocken abscheidet. Wird das Pigment nach dem Auswaschen mit Wasser in verdünnter Salzsäure gelöst und diese Lösung im Vakuum verdunstet, so scheidet

---

1) Nencki u. Sieber, a. a. O. Vgl. hiergegen die älteren Analysen von Hoppe-Seyler, Mediz.-chem. Untersuchungen, Heft 4, 1871, S. 528.

2) Ueber das nähere Verfahren bei der Darstellung der Häminkrystalle im großen vergl. Hoppe-Seyler u. Thierfelder, Handbuch der physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 219, sowie Nencki u. Sieber, a. a. O.

3) Zu derselben Formel gelangte in neuerer Zeit W. Küster, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges., Bd. 27, 1894, S. 572.

4) Hoppe-Seyler, Mediz.-chem. Untersuchungen, Heft 4, 1871, S. 523, sowie Nencki u. Sieber, a. a. O.

5) Vgl. Hoppe-Seyler, Ueber Blutfarbstoffe und ihre Zersetzungsprodukte, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 331.

6) Nencki u. Sieber, Ueber das Hämatoporphyrin, Monatshefte für Chemie, Bd. 9, 1888, S. 115 sowie Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 24, 1888, S. 430.

sich allmählich salzsaures Hämatoporphyrin in braunen mikroskopischen Nadeln ab. Dieselben sind durch Absaugen von der Mutterlauge zu trennen und nochmals in verdünnter Salzsäure zu lösen. Uebersättigt man nunmehr die saure Flüssigkeit mit essigsaurem Natron, so fällt das freie Hämatoporphyrin als amorpher brauner Niederschlag aus, da dasselbe in verdünnter Essigsäure unlöslich ist. Es besitzt nach NENCKI und SIEBER die Zusammensetzung $C_{32}H_{36}N_4O_6$ [1]).

Die genannten Abkömmlinge des Oxyhämoglobins zeigen folgende spektroskopische Erscheinungen:

Das Hämatin (und Hämin) läßt in saurer Lösung einen scharfen Streifen zwischen C und D, näher an C, erkennen. Ein zweiter, viel breiterer, aber wenig scharfer Streifen füllt den ganzen Raum zwischen D und F aus, welcher sich aber bei genügender Verdünnung in drei Streifen auflöst, nämlich in einen Streifen bei D, einen solchen bei E und einen bei F. In alkalischer Lösung dagegen besitzt das Hämatin nur ein breites Absorptionsband um D, welches sich vorwiegend in den Raum nach C, aber auch nach E hin erstreckt.

Dem Hämatoporphyrin in saurer Lösung ist ein schmaler Absorptionsstreifen zwischen C und D, dicht an D, eigentümlich, ferner ein zweiter, erheblich breiterer und dunklerer Streifen zwischen D und E, nach D zu. In alkalischer Lösung dagegen zeigt das Hämatoporphyrin vier Absorptionsstreifen, nämlich einen zwischen C und D, nahe an D, einen zweiten und dritten zwischen D und E, jeder einer dieser Linien nahe, und einen vierten breiten und sehr dunkeln zwischen b und F [2]).

Auch das vom respiratorischen Sauerstoff freie Hämoglobin [3]) läßt sich in wohl ausgebildeten Krystallen erhalten. Doch erfolgt dessen Krystallisation wegen seiner größeren Löslichkeit bei weitem nicht so leicht als diejenige des Oxyhämoglobins. Schöne Hämoglobinkrystalle erhielt zuerst HÜFNER [4]), als er menschliches Blut 1 bis 2 Monate bei Sommertemperatur in zugeschmolzenen Röhren der Fäulnis überließ. Hierbei wird schon im Verlaufe von wenigen Tagen das Oxyhämoglobin vollständig reduziert, was sich an dem allmählichen Uebergang der hellroten Farbe der Flüssigkeit in eine prachtvoll purpurrote zu erkennen giebt. Nach einigen Wochen bemerkt man dann an den von der Flüssigkeit nicht bedeckten Stellen der Glaswandungen, besonders an der Spitze derselben, ganze Lagen oder Geschiebe von purpurroten, oft über 1 mm langen rechteckigen Tafeln, die durch ein kleines Spektroskop betrachtet, die specifischen Absorptionserscheinungen des sauerstofffreien Hämoglobins zeigen.

---

1) NENCKI und SIEBER, a. a. O. Vgl. hiergegen die Analysen von HOPPE-SEYLER, Mediz.-chem. Untersuchungen, Heft 4, 1871, S. 533 u. 540. Vgl. ferner NENCKI u. ROTSCHY, Zur Kenntnis des Hämatoporphyrins und des Bilirubins, Monatshefte für Chemie, Bd. 10, 1889, S. 568. Ueber die Reduktion des Hämatoporphyrins vergl. NENCKI u. ROTSCHY, a. a. O., sowie Teil I, S. 171.

2) HOPPE-SEYLER, Mediz.-chem. Untersuchungen, Berlin 1871, S. 530.

3) Vgl. S. 147.

4) G. HÜFNER, Ueber krystallinisches Hämoglobin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 382. Vgl. ferner NENCKI u. SIEBER, Venöse Hämoglobinkrystalle, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges., Bd. 19, 1886, S. 128 u. 410.

Das Hämoglobin ist nämlich gegen die Fäulnis auffallenderweise durchaus resistent, sobald einmal der locker gebundene Sauerstoff, was bald geschehen, verzehrt ist. Es zerfällt durch die Bakterienwirkung und auch durch den Pankreassaft durchaus nicht in Eiweiß und einen dem Hämatin entsprechenden Farbstoff, sondern bleibt vollkommen unverändert. Deshalb kann man selbst nach Jahren aus dem in gefaultem Blut enthaltenen Hämoglobin durch Schütteln mit Luft wieder reines Oxyhämoglobin herstellen [1]).

Die spektroskopischen Erscheinungen des Hämoglobins bestehen in einem nicht scharf begrenzten Absorptionsband zwischen D und E, etwas nach D zu verschoben. Schon beim gelinden Schütteln mit Luft verschwindet dieses Spektrum vollkommen und weicht demjenigen des Oxyhämoglobins. Letzteres kann dagegen durch Vermischen der Flüssigkeit mit Schwefelammonium oder STOKES' Reagens [2]) (ammoniakalische Ferrotartrat- oder besser Zinnchlorürlösung) wieder in das Hämoglobinspektrum verwandelt werden.

Das Hämoglobin nimmt nicht nur begierig Sauerstoff auf, um sich mit diesem zu Oxyhämoglobin zu vereinigen, sondern es verbindet sich auch energisch mit Kohlenoxyd und Stickoxyd, sowie auch mit Kohlensäure.

Ebenso wie durch Zersetzung mittels Säuren oder Alkalien aus dem Oxyhämoglobin Eiweiß und Hämatin entsteht, bildet sich bei der spaltenden Einwirkung dieser Agentien aus dem Hämoglobin bei Abwesenheit von Sauerstoff neben Eiweiß das sogenannte „Hämochromogen" („reduziertes Hämatin").

Dieses Pigment nimmt in alkalischer Lösung sehr begierig freien Sauerstoff auf, um damit in Hämatin überzugehen. In saurer Lösung dagegen verliert das Hämochromogen allmählich sein Eisen und verwandelt sich dann in Hämatoporphyrin [3]). Wegen dieser geringen Beständigkeit ist es nicht leicht, das Hämochromogen für die Analyse rein zu erhalten, wiewohl HOPPE-SEYLER [4]) den Farbstoff durch Erhitzen von Hämoglobin mit Natronlauge in einer Wasserstoffatmosphäre in Krystallen gewinnen konnte. Nach der Ansicht dieses Forschers ist das Hämochromogen eine Ferroverbindung, während das Hämatin sein Eisen als Ferriatom enthält.

Die alkalischen Lösungen des Farbstoffs besitzen eine schön kirschrote Farbe und erzeugen einen tiefschwarzen Absorptionsstreifen zwischen D und E, etwas mehr an D, und einen zweiten weniger dunkeln Streifen um E, welcher bis über b hinausreicht [5]).

---

1) HOPPE-SEYLER, Ueber die Fähigkeit des Hämoglobins, der Fäulnis sowie der Einwirkung des Pankreasferments zu widerstehen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1878, S. 125—131.

2) Dieses Reagens ist vor dem Gebrauch frisch zu bereiten. Man löst hierzu 1 Teil „Zinnsalz" (oder 1 Teil Eisenvitriol) in 10 Teilen Wasser, übersättigt diese Lösung mit 6 Teilen Ammoniak und filtriert.

3) Ueber die Darstellung des Hämatoporphyrins aus Hämatin vergl. HOPPE-SEYLER, Ueber Blutfarbstoffe und ihre Zersetzungsprodukte, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 331.

4) Vgl. HOPPE-SEYLER, Beiträge zur Kenntnis der Eigenschaften der Blutfarbstoffe, ebendas., Bd. 13, 1889, S. 495.

5) Vgl. auch STOKES, Proc. of the roy. Soc., 1864.

Zur Demonstration der Spektralerscheinungen des Hämochromogens kann man sich nach der Angabe von HOPPE-SEYLER [1]) dauernd eine Lösung dieses Farbstoffs verschaffen, wenn man in ein unten zugeschmolzenes Glasrohr 5—10 ccm filtriertes und entsprechend verdünntes Blutwasser giebt. In diese Röhre läßt man eine zweite, an einen massiven Stiel angeschmolzene, erheblich kürzere und etwas engere Glasröhre gleiten, welche ebenfalls unten zugeschmolzen und nicht ganz mit starker Natronlauge gefüllt ist. Nach dem vorsichtigen Zuschmelzen des weiten Rohres, wobei der Stiel des Einsatzes zu fixieren ist, läßt man den Apparat so lange bei warmer Temperatur stehen, bis die Blutfarbstofflösung infolge der eintretenden Fäulnis keine Spur von Oxyhämoglobinstreifen mehr zeigt. Kehrt man jetzt endlich die Röhre um, so entsteht durch die Einwirkung der Lauge auf das Hämoglobin reines Hämochromogen, welches keinen Sauerstoff aus der Luft aufnehmen kann und daher unverändert bleibt.

Ebenso erhält man auch Hämochromogen durch Vermischen einer bluthaltigen Flüssigkeit mit Natronlauge und Reduktion der so entstandenen alkalischen Hämatinlösung mittels des STOKES'schen Reagens oder durch Schwefelammonium.

Hämochromogenbildung läßt sich nach HOPPE-SEYLER [2]) häufig beobachten, wenn man bluthaltige Organe in Spiritus legt. Die unteren Schichten der weingeistigen Flüssigkeit zeigen dann nach einigen Tagen eine rosenrote bis purpurfarbene Färbung und ergeben die Spektralerscheinungen des Hämochromogens mit aller Schärfe, während die oberen Schichten des Alkohols durch Hämatin grau bis bräunlich verfärbt sind.

Durch eine eigentümliche molekulare Umwandlung des Oxyhämoglobins entsteht daraus das ihm isomere [3]) Methämoglobin.

Es bildet sich aus dem Blutfarbstoff durch eine Reihe von oxydierenden Mitteln, namentlich Nitriten, Kaliumpermanganat, Ferridcyankalium, aktiven Sauerstoff [4]), Wasserstoffsuperoxyd und anderen. Ferner ist nachgewiesen, daß beim Zusammentreffen von verdünnten Säuren oder Alkalien mit Oxyhämoglobin unter dem Einfluß dieser Agentien sich dieses stets erst in Methämoglobin verwandelt, bevor eine Spaltung in Eiweiß und Hämatin erfolgt.

Weiter geht Oxyhämoglobin beim Eintrocknen seiner wäßrigen Lösung in dünnen Schichten in Methämoglobin über. Ebenso bilden Oxyhämoglobinkrystalle beim Stehen an der Luft Pseudomorphosen von Methämoglobin.

Im Organismus findet sich Methämoglobin in Blutextravasaten, ferner im Blutplasma und im Harn nach vielen Vergiftungen, namentlich mit Nitriten und einer Reihe von Stoffen, welche Blutkörperchen

---

1) HOPPE-SEYLER, Weitere Mitteilungen über die Eigenschaften des Blutfarbstoffs, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1878, S. 138.

2) HOPPE-SEYLER, ebendas., Bd. 10, 1886, S. 335.

3) Vgl. besonders HOPPE-SEYLER, Die Zusammensetzung des Methämoglobins und seine Umwandlung in Oxyhämoglobin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1879, S. 150. „Ueber das Methämoglobin“, ebendas., Bd. 6, 1882, S. 166, sowie namentlich auch G. HÜFNER u. R. KÜLZ, Ueber den Sauerstoffgehalt des Methämoglobins, ebendas., Bd. 7, 1883, S. 366.

4) Vgl. HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1879, S. 152.

zur Auflösung bringen[1]). Dieselbe Erscheinung ist nach Hautverbrennungen oft beobachtet worden. Uebrigens ist zu bemerken, daß bei längerer Einwirkung auch der Harn Oxyhämoglobin in Methämoglobin überführt.

Das Methämoglobin läßt sich auch, allerdings auf einem Umwege, in Oxyhämoglobin zurückverwandeln[2]), wenn man das erstere zunächst in schwacher Sodalösung mit reduzierenden Mitteln, z. B. Schwefelammonium behandelt, oder aber bei Luftabschluß im zugeschmolzenen Rohr der andauernden Fäulnis aussetzt. Hierbei entsteht nämlich, wie aus dem Oxyhämoglobin, infolge von Sauerstoffentziehung direkt[3]) Hämoglobin. Schüttelt man dieses dann mit Luft, so geht es in Oxyhämoglobin über. Nach diesem Prinzip kann man z. B. das in eingetrockneten Blutflecken vorhandene Methämoglobin, selbst nach Jahren, wieder in Oxyhämoglobin überführen und spektroskopisch nachweisen.

Setzt man zu einer konzentrierten Oxyhämoglobinlösung gesättigte Ferridcyankaliumlösung, bis die Flüssigkeit porterbraun geworden ist, kühlt auf 0° ab und setzt ein viertel Volumen ebenfalls abgekühlten Alkohols hinzu, so bilden sich beim Hineinstellen in den Eisschrank nach einigen Tagen schöne braune Krystalle von Methämoglobin, welche sich aus Wasser unter Zusatz von Alkohol umkrystallisieren und so reinigen lassen[4]).

Die neutralen und schwach sauren Methämoglobinlösungen sind braun, die alkalischen schön rot gefärbt.

Das Methämoglobin hat in seiner elementaren Zusammensetzung keine Abweichungen von Oxyhämoglobin erkennen lassen. Seinen Sauerstoff hält es viel fester gebunden als der genuine Blutfarbstoff, da es unter der Luftpumpe kein Gas an das Vakuum abgiebt.

Ueber die Spektralerscheinungen des Methämoglobins liegen in der Litteratur ziemlich abweichende Angaben vor. Nach den neueren Untersuchungen von Araki[5]) scheinen diesem Pigment, falls es völlig rein ist, annähernd dieselben Absorptionsstreifen wie dem Hämatin in saurer Lösung zuzukommen. Es zeigt nämlich in neutraler, schwach saurer oder durch Soda schwach alkalischer Lösung nur einen specifischen, ziemlich breiten Absorptionsstreifen im Rot, zwischen C und D, näher an C. Außerdem bemerkt man noch eine diffuse Lichtabsorption zwischen D und F (oft als drei verschiedene Streifen beschrieben), innerhalb deren nicht selten zwischen D und E die beiden Absorptions-

---

1) Vgl. hierüber P. Dittrich, Ueber methämoglobinbildende Gifte, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 29, 1891, S. 247.

2) Vgl. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1878, S. 397 sowie Bd. 2, 1879, S. 152.

3) Hoppe-Seyler, a. a. O. Bd. 6, 1882, S. 169—171.

4) Vgl. Hüfner und Otto, Ueber krystallisiertes Methämoglobin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 65. Jäderholm, Studien über Methämoglobin, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 428.

5) Vgl. T. Araki, Ueber den Blutfarbstoff und seine näheren Umwandelungsprodukte, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 405. Vgl. ferner auch die älteren Untersuchungen von A. Jäderholm, Zeitschr. f. Biol., Bd. 16, 1880, S. 1. Saarbach, Ueber das Methämoglobin, Pflüger's Arch., Bd. 28, 1882, S. 384. A. Jäderholm, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 419.

streifen des Oxyhämoglobins mehr oder weniger deutlich zu sehen sind. Dies ist aber nur dann der Fall, wenn thatsächlich dem Methämoglobin Oxyhämoglobin beigemischt ist. Beim Zusatz von Aetzalkalien verschwindet der specifische Methämoglobinstreifen im Rot. Setzt man endlich noch weiter Kalilauge hinzu und hierauf Schwefelammonium, so erscheinen infolge der eingetretenen Zersetzung die Streifen des Hämochromogens.

Der Nachweis des Blutfarbstoffs in wäßrigen Lösungen ist mit Hilfe der beschriebenen Spektralerscheinungen auch bei großer Verdünnung der Flüssigkeiten leicht zu führen. Besonders die Veränderung des Spektrums nach dem Zusatz von reduzierenden Mitteln sowie diejenigen bei gleichzeitiger Einwirkung von Natronlauge (Hämochromogenspektrum) sind für die Gegenwart von Hämoglobinverbindungen beweisend.

Außerdem kann man aus einer Probe der eingetrockneten Substanz oder der getrockneten Gerinnsel, welche man durch Erhitzen der wäßrigen Lösung erhält, mikroskopisch erkennbare Häminkrystalle darzustellen versuchen.

Man verfährt zu diesem Zweck nach der schon im Jahre 1852 von Teichmann [1]) gegebenen Vorschrift: Das betreffende mit einer Spur Kochsalz fein zerriebene Material wird auf einem Objektträger mit Eisessig befeuchtet und nach dem Auflegen des Deckglases über einer sehr kleinen Flamme vorsichtig während einiger Minuten erwärmt, so daß die Flüssigkeit nicht ins Sieden gerät, wobei man wiederholt Eisessig vom Rande des Deckgläschens her nachfließen läßt. Nach dem Erkalten sind bei Gegenwart von Blutfarbstoff, oft erst bei starker Vergrößerung, die charakteristischen Krystallformen des Hämins mikroskopisch zu erkennen.

Die quantitative Bestimmung des Oxyhämoglobins im Blut oder in Flüssigkeiten, welche Blutfarbstoff gelöst enthalten, könnte aus dem Eisengehalt der Asche erfolgen, unter der Voraussetzung, daß die immerhin geringe Eisenmenge eines bestimmten Blutfarbstoffs genau bekannt wäre. Wie indessen schon oben bemerkt wurde, haben in dieser Beziehung die verschiedenen Analysen erhebliche Differenzen (z. B. 0,34 — 0,47 Proz. Fe im Pferdehämoglobin) ergeben, so daß die Hämoglobinmenge sich aus dem darin vorhandenen Eisen gegenwärtig nur annähernd ermitteln läßt.

Man ist deshalb bei der Bestimmung des Oxyhämoglobins auf physikalische Methoden angewiesen, von denen fast ausschließlich das kolorimetrische Verfahren von Hoppe-Seyler [2]) in Gebrauch ist.

Das Princip dieser Methode ist sehr einfach: Ein genau zu messendes Blutquantum wird so weit verdünnt, bis es dieselbe Farbenintensität zeigt wie eine Lösung von bekanntem Gehalt an reinem krystallisierten Oxyhämoglobin. Die zur Verdünnung notwendige Wassermenge ist dann ein Maßstab für den Gehalt des zu untersuchenden Blutes an Farbstoff.

---

1) Teichmann, Zeitschr. f. ration. Medizin, Bd. 3, 1852, S. 375 sowie Bd. 8, 1857, S. 141.

2) Vgl. Hoppe-Seyler, Verbesserte Methode der kolorimetrischen Bestimmung des Blutfarbstoffgehaltes in Blut und in anderen Flüssigkeiten, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 505.

Um die zum Vergleich dienende Blutfarbstofflösung darzustellen, löst man eine genau abgewogene Menge, zweckmäßig 2 g, mehrfach umkrystallisierten Oxyhämoglobins aus Pferde- oder Hundeblut in genau 50 ccm Wasser, sättigt die Flüssigkeit vollständig mit Kohlenoxydgas und schmilzt von derselben unmittelbar darauf Portionen zu ungefähr 6 ccm in Glasröhren ein, die an beiden Enden ausgezogen sind. Der Inhalt eines solchen Glasröhrchens, welcher sich unbegrenzt lange aufbewahren läßt, ohne Veränderungen zu erleiden, liefert jederzeit eine passende Normallösung, wenn er auf das 10fache Volumen mit gesättigtem Kohlenoxydwasser verdünnt wird, so daß die Flüssigkeit einer 0,2-proz. Oxyhämoglobinlösung entspricht. Die Verdünnung der Normalflüssigkeit geschieht erst vor dem Gebrauch wegen der besseren Haltbarkeit der konzentrierten Lösungen.

Von dem Blut, dessen Oxyhämoglobingehalt bestimmt werden soll, verwendet man höchstens 0,5 ccm; im Notfall genügen auch einige Tropfen, welche mit Hilfe eines sorgfältig graduierten Kapillarrohrs aus einer kleinen Wunde am Finger entnommen werden können. Die in jedem Fall genau zu messende (oder auch zu wägende) Blutquantität wird unter sorgfältigem Nachspülen aus dem Glasgefäß in kohlenoxydhaltiges Wasser ausgeblasen, worauf zur Vermeidung von Trübungen ein Tröpfchen sehr verdünnter Natronlauge zur Flüssigkeit gegeben und diese genau auf 5 ccm aufgefüllt wird. Schließlich sättigt man das verdünnte Blut vollständig mit Kohlenoxyd und filtriert durch ein kleines Filter das fein verteilte Fibrin ab, bis das Filtrat genau 4 ccm beträgt.

Die weitere Verdünnung des Blutes, bis zur Farbengleichheit mit der Normallösung, geschieht ebenfalls mit kohlenoxydhaltigem Wasser aus einer Bürette, während der Vergleich der beiden Lösungen in der Hoppe-Seyler'schen „Doppelpipette“[1]) vorgenommen wird. Diese gestattet die zu vergleichenden Flüssigkeiten in dicht aneinander grenzenden, planparallelen Glasgefäßen von 5 mm Weite gleichzeitig zu beobachten. Durch die Kombination der „Doppelpipette“ mit dem sogenannten „Albrecht'schen Glaswürfel“, Kollimator und Fernrohr kann das Verfahren noch erheblich verfeinert werden[2]).

Ist die Menge des zur Verfügung stehenden Blutes sehr gering, so wird unter Umständen bei dem Vergleich in der Doppelpipette die Blutlösung heller erscheinen als die Normalflüssigkeit. In diesem Fall verdünnt man nicht die Blutlösung, sondern die Normalflüssigkeit mit einem zu messenden Quantum kohlenoxydgesättigten Wassers, bis beide Flüssigkeiten gleiche Farbenintensität besitzen.

Ein weiteres Verfahren der Hämoglobinbestimmung ist die von

---

1) Der Apparat findet sich abgebildet und beschrieben bei Hoppe-Seyler, a. a. O., sowie bei Hoppe-Seyler u. Thierfelder, Handbuch d. physiolog.-chem. Analyse, 1893, S. 414. Andere kolorimetrische Apparate (Hämoglobinometer, Hämometer) sind außer von Hoppe-Seyler auch von Gowers (Lancet, 1878) sowie von Fleischel (Mediz. Jahrb., 1885, S. 425) konstruiert worden. Sie beruhen auf dem Vergleich des Blutes mit rotem Glas oder mit einer Mischung von Karmin mit Pikrinsäure, die indessen nach Hoppe-Seyler mit der Blutfarbe niemals genau übereinstimmen.

2) Vgl. Hoppe-Seyler u. Thierfelder, a. a. O., S. 416.

Vierordt[1]) und besonders von Hüfner[2]) ausgebildete spektrophotometrische Methode, für welche besonders eingerichtete Spektralapparate konstruiert sind.

Mit Hilfe derselben wird der Lichtintensitätsverlust gemessen, welchen ein homogener Lichtstrahl von bekannter Stärke beim Durchgang durch die betreffende Oxyhämoglobinlösung erleidet. Hieraus läßt sich ihr „Extinktionskoëfficient" berechnen. Einen solchen besitzt jede Farbstofflösung, und man versteht hierunter den negativen Logarithmus derjenigen Lichtstärke, welche nach dem Durchtritt des Lichtes durch eine Farbstofflösung von 1 cm Schichtendicke noch übrig bleibt, wenn man die ursprüngliche Lichtstärke gleich 1 setzt.

Den Extinktionskoëfficienten hat man dann mit dem sogenannten „Absorptionsverhältnis" (welches für jeden Farbstoff eine konstante Größe vorstellt und aus einer Lösung von bekanntem Gehalt ermittelt wird) zu multiplizieren, um den Gehalt von 1 ccm der Flüssigkeit an Oxyhämoglobin (in Grammen) zu erhalten.

Wie mit dem Sauerstoff, so vermag sich das Hämoglobin noch mit einer Reihe von anderen Atomgruppen, namentlich mit Kohlenoxyd, Stickoxyd, Schwefelwasserstoff sowie Kohlensäure, zu mehr oder weniger stabilen Verbindungen zu vereinigen, von denen besonders das schon erwähnte Kohlenoxydhämoglobin theoretisch wichtig ist und auch ein erhebliches toxikologisches Interesse beansprucht.

Das Kohlenoxydhämoglobin[3]) ist dem Oxyhämoglobin durchaus analog zusammengesetzt und demnach als eine molekulare Verbindung von Hämoglobin und Kohlenoxyd aufzufassen, welche indessen viel fester als das Sauerstoffhämoglobin sich erweist.

Der Farbstoff bildet sich mit großer Energie beim Zusammentreffen von Blut oder Oxyhämoglobinlösung mit Kohlenoxyd, indem dieses Gas den respiratorischen Sauerstoff des Blutfarbstoffs allmählich verdrängt (vergl. oben S. 150). Dem entsprechend hebt auch beim Einatmen das Kohlenoxyd, selbst wenn es in sehr geringer Menge in der betreffenden Luft vorhanden ist[4]), die respiratorische Funktion der roten Blutkörperchen nach und nach auf und erzeugt schließlich Erstickung. Die nicht zu weit vorgeschrittene Kohlenoxydvergiftung ist indessen durch eine energische Ventilation der Lungen mit Hilfe der künstlichen Atmung wieder zu beseitigen, da das Kohlenoxydhämoglobin

---

1) Vierordt, Die Anwendung des Spektralapparates zur Photometrie der Absorptionsspektra und zur quantitativen chemischen Analyse, Tübingen 1873. Vgl. auch die ältere Methode von W. Preyer, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 114, 1866, S. 192.

2) G. Hüfner, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 16, 1877, S. 312. Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1878, S. 320; Bd. 2, 1879, S. 4 u. ff.; Bd. 4, 1880, S. 138. Vgl. ferner C. von Noorden, Beiträge zur quantitativen Spektralanalyse, insbesondere derjenigen des Blutes, ebendas., Bd. 4, 1880, S. 9.

3) Vgl. besonders Hoppe-Seyler, Virchows Arch., Bd. 11, 1857, S. 288, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1864, No. 52 u. 53; 1865, No. 4 und 5 sowie Mediz.-chem. Untersuchungen 1867—1870, Heft 2 und 3.

4) Vgl. Gruber, Sitzungsber. d. Wiener Akad., 1881, S. 203. Gréhant, Gesetz der Absorption von Kohlenoxyd durch das Blut eines lebenden Säugetiers, Compt. rend., Bd. 114, 1892, S. 309.

durch die Massenwirkung des Sauerstoffs in Oxyhämoglobin zurückverwandelt werden kann [1]).

Unter der Luftpumpe dagegen giebt das in wäßriger Lösung oder im Blut vorhandene Kohlenoxydhämoglobin nur ungemein langsam sein Kohlenoxyd an das Vakuum ab [2]).

Die Farbe des Kohlenoxydblutes ist kirschrot, der Schaum erscheint deutlich violett.

Das Spektrum des Kohlenoxydhämoglobins hat die größte Aehnlichkeit mit demjenigen des Oxyhämoglobins, nur sind die beiden Streifen zwischen D und E ein wenig nach E hin verschoben. Durch reduzierende Mittel, wie Schwefelammonium oder Stocks' Reagens wird das Kohlenoxydhämoglobin nicht verändert. Daher zeigt auch das Blut von Menschen oder Tieren, welche an Kohlenoxydvergiftung gestorben sind, nach der Reduktion, neben dem Absorptionsstreifen des reduzierten Blutfarbstoffs, stets das unverändert bleibende Kohlenoxydspektrum.

Leitet man Kohlenoxyd in eine genügend konzentrierte Lösung von Oxyhämoglobin, kühlt die Flüssigkeit auf 0° ab und setzt ein viertel Volumen ebenfalls abgekühlten Alkohols hinzu, so scheiden sich beim Stehen im Eisschrank nach Stunden oder Tagen wohlausgebildete, blaurote Krystalle von Kohlenoxydhämoglobin ab, welche den entsprechenden Oxyhämoglobinkrystallen isomorph sind, aber viel beständiger sich erweisen als diese. Sie entwickeln, falls sie völlig getrocknet sind, auch im Vakuum, selbst beim Erwärmen, kein Kohlenoxyd [3]).

Das Kohlenoxydhämoglobin ist bei Abwesenheit von Sauerstoff gegen die Fäulnis sehr beständig. Man kann sich deshalb eine dauernd haltbare Kohlenoxydhämoglobinlösung verschaffen, wenn man mit Kohlenoxyd gesättigtes Blutwasser in eine Glasröhre einschmilzt [4]).

Wird eine wäßrige Lösung von Kohlenoxydhämoglobin im siedenden Wasserbade erhitzt, so wird es zersetzt und bildet einen hellkarminroten, an der Luft allmählich braun werdenden Niederschlag von koaguliertem Eiweiß und Kohlenoxydhämochromogen [5]). Die Farbenwandelung an der Luft beruht auf einem Uebergang des roten Kohlenoxydhämochromogens in das braune Hämatin.

Das Kohlenoxydhämochromogen, welches auch krystallinisch zu erhalten ist, zeigt, in wenig verdünnter Lauge gelöst, dieselben Absorptionsstreifen wie das Kohlenoxydhämoglobin, verwandelt sich aber nach dem Einleiten von Luft in die Flüssigkeit unter Aufnahme von Sauerstoff und Abgabe von Kohlenoxyd allmählich in Hämatin,

---

1) Vgl. hierüber auch H. Dreser, Zur Toxikologie des Kohlenoxydblutes, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 29, 1891, S. 119.

2) Vgl. Hoppe-Seyler, Virchow's Arch., Bd. 11, 1857, S. 288, sowie Zuntz, Pflüger's Arch., Bd. 5, 1872, S. 584.

3) Hoppe-Seyler, Beiträge zur Kenntnis der Eigenschaften der Blutfarbstoffe, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 482.

4) Vgl. Hoppe-Seyler, Unveränderlichkeit des Kohlenoxydhämoglobins bei Einwirkung von Fäulnis oder Pankreasferment: Wert dieses Verhaltens für den Nachweis der Kohlenoxydvergiftung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1878, S. 131.

5) Vgl. hierüber Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 485—492.

während das Kohlenoxydhämoglobin bei der gleichen Behandlung Oxyhämoglobin liefert.

Starke Natronlauge fällt das Kohlenoxydhämoglobin unverändert als eine schön hellrote Masse, Der Niederschlag zersetzt sich dann allmählich in Eiweiß und Kohlenoxydhämochromogen, welches an der Luft in das braune Hämatin übergeht.

Der Nachweis des Kohlenoxydhämoglobins gründet sich auf das beständige Spektrum der wäßrigen Lösung des Farbstoffes, sowohl bei der Reduktion als auch bei der Fäulnis im zugeschmolzenen Glasrohr. Ferner ist das besprochene Verhalten des Pigments bei der Koagulation durch Siedhitze sowie bei der Fällung mit Natronlauge [1]) zu beachten.

Außerdem erzeugen noch eine Reihe von Reagentien, wie Kupfervitriol [2]), Ferrocyankalium und Essigsäure [3]), Gerbsäure [3]), Bleiessig [4]) und andere [5]) im Kohlenoxydblut hellrote Niederschläge, während sie im normalen Blut dunkle Fällungen hervorrufen.

Leitet man Schwefelwasserstoff und gleichzeitig Luft in lackfarben gemachtes Blut oder in eine Blutfarbstofflösung ein, so bildet sich ein rotgrüner, noch nicht isolierter Farbstoff, welcher von Hoppe-Seyler [6]) als Schwefelmethämoglobin bezeichnet worden ist.

Dieses scheint die bekannte Grünfärbung der Oberfläche von faulenden Organen, z. B. der Bauchdecken von Leichen zu veranlassen, indem hier auf den Blutfarbstoff sowohl die Luft als auch der durch die Fäulnis gebildete Schwefelwasserstoff einwirken. Auch während des Lebens soll sich bei Schwefelwasserstoffvergiftungen der Farbstoff im Blute nachweisen lassen [7]).

Die in dünnen Schichten dunkelgrün erscheinenden Lösungen des Schwefelmethämoglobins geben bei der Verdünnung mit viel Wasser feine Niederschläge von hellgrüner Farbe, welche sich beim Zusatz von wenig verdünnter Lauge wieder lösen.

Der Farbstoff zeigt in neutraler Lösung spektroskopisch zwei Absorptionsstreifen im Rot, zwischen C und D, der eine näher an C, der andere erheblich dunklere etwa in der Mitte zwischen C und D. Zwischen diesen beiden Streifen aber ist kein helles Licht, sondern nur ein Schatten, welcher beide Streifen mit einander verbindet.

---

1) Vgl. hierüber auch E. Salkowski, Eine Modifikation der Hoppe-Seyler'schen Natronprobe auf Kohlenoxydhämoglobin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 227.

2) St. Zaleski, Ueber eine neue Reaktion auf Kohlenoxydhämoglobin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 225 sowie Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 20, 1886, S. 34.

3) A. Kunkel u. A. Wetzel, Ueber Kohlenoxydvergiftung und Nachweis, Verhandl. der physik.-med. Ges. zu Würzburg, N. F. Bd. 22, 1888, No. 9 und Bd. 23, 1889, No. 1.

4) Rubner, Eine Reaktion des Kohlenoxydblutes, Arch. f. Hygiene, Bd. 10, 1890, S. 397.

5) Vgl. K. Katayama, Ueber eine neue Blutprobe bei der Kohlenoxydvergiftung, Virchow's Arch., Bd. 114, 1888, S. 53.

6) Hoppe-Seyler, Medicin. Centralblatt, 1863, No. 28, sowie besonders T. Araki, Schwefelmethämoglobin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 412.

7) Vergl. L. Lewin, Virchow's Arch., Bd. 74, 1878, S. 220.

Durch Zusatz von starker Natronlauge verschwindet der dunklere Streifen zwischen C und D, nicht aber derjenige bei C. Erhitzt man hierauf die alkalische Lösung und fügt ein Reduktionsmittel hinzu, so erscheint das Spektrum des Hämochromogens.

Leitet man nur Schwefelwasserstoff und nicht zugleich Luft in eine Oxyhämoglobinlösung ein, so wird dieselbe lediglich zu Hämoglobin reduziert. Unter diesen Umständen kommt aber auffallender Weise eine Verbindung des Schwefelwasserstoffes mit dem Blutfarbstoff nicht zu stande.

Nur theoretische Bedeutung besitzt das Stickoxydhämoglobin, welches sich beim Einleiten von Stickoxyd in Blutfarbstoff- oder Kohlenoxydhämoglobinlösungen (vgl. oben S. 150) bildet[1]).

Diese molekulare Verbindung des Hämoglobins ist besonders fest und läßt sich nach dem oben angegebenen Prinzip in wohl ausgebildeten Krystallen darstellen, welche den entsprechenden Kohlenoxyd- und Oxyhämoglobinkrystallen isomorph sind.

Beim Einatmen von stickoxydhaltiger Luft entsteht im Blut durchaus kein Stickoxydhämoglobin, da sich das Gas noch in den Atmungswegen in Stickstoffdioxyd verwandelt[2]).

Lockere molekulare Verbindungen des Hämoglobins mit Kohlensäure sind neuerdings von Bohr[3]) beschrieben worden. Außerdem scheinen derartige Verbindungen mit Blausäure[4]) (Cyanmethämoglobin) und mit Acetylen zu existieren.

Wenn man den Brei der roten Blutkörperchen nach seiner Isolierung vom Plasma und dem völligen Auswaschen mittels verdünnter Kochsalzlösung (vgl. S. 142) unter gelindem Umschwenken mit dem 5—6fachen Volumen destillierten Wassers übergießt, so löst sich das Oxyhämoglobin vollständig, und es bleibt das Stroma als eine gallertige Masse zurück, welche sich nach dem Zusatz von Aether noch besser absetzt und dann durch Filtration von der wäßrigen Lösung getrennt werden kann[5]).

Der geringfügige Filterrückstand löst sich in verdünnter Kochsalzlösung und giebt alle Reaktionen der Globuline[6]). Hat man dagegen Blutkörperchen von Vögeln in der angegebenen Weise behandelt, so finden sich in der Eiweißmasse außer Globulinen auch

---

1) Hermann, Arch. f. Anatomie u. Physiologie, 1865, S. 469.

2) Vgl. H. Belky, Beiträge zur Kenntnis der gasförmigen Gifte, Virchow's Arch., Bd. 106, 1886, S. 160.

3) Vgl. besonders Ch. Bohr, Ueber die Verbindungen des Hämoglobins mit Kohlensäure sowie mit einer Mischung von Kohlensäure und Sauerstoff, Centralbl. f. Physiologie, Bd. 4, 1890, S. 253, ferner „Beiträge zur Lehre von den Kohlensäureverbindungen des Blutes", Skand. Arch. f. Physiol., Bd. 3. 1891, S. 47.

4) Vgl. besonders R. Kobert, Ueber Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure, Stuttgart 1891 (Enke). H. Grabe, Untersuchungen des Blutfarbstoffes etc., Inaug.-Diss. Dorpat, 1892.

5) Vgl. Hoppe-Seyler und Thierfelder, Handb. d. physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 408, sowie die ältere Abhandlung von L. Wooldridge, Zur Chemie der Blutkörperchen, Du Bois' Arch., 1881, S. 387.

6) Vgl. besonders Halliburton und Friend, Die Stromata der roten Blutkörperchen, Journ. of Physiol., Bd. 10, 1889, S. 532.

reichlich Nukleïne, welche aus den Kernen dieser Blutkörperchen stammen.

Der vom Wasser getrennte Aether enthält die übrigen organischen Stromasubstanzen, welche mit den bekannten Bestandteilen des Protoplasmas identisch sind. Man hat daraus Lecithine und Cholestearin dargestellt. Von einer Mitteilung der quantitativen Bestimmungen dieser Stoffe kann abgesehen werden, da die Resultate der vorliegenden Analysen nicht nur bei den verschiedenen Tieren, sondern auch bei verschiedenen Individuen derselben Species recht erheblich differieren [1]).

Ferner finden sich in den roten Blutkörperchen regelmäßig nicht unerhebliche Mengen von Kaliumphosphat, außerdem Chlorkalium, aber nur beim Menschen [2]) und manchen Tieren, z. B. den Hunden und Rindern, Natron [3]). Die roten Blutzellen der meisten Tiere entbehren letzteres vollkommen (vgl. S. 144).

Der Wassergehalt der roten Blutkörperchen ist im Vergleich zu anderen Organen ein relativ niedriger. Sie enthalten beim Menschen 57,7 Proz., beim Hund 56,9 und beim Pferd 60,9 Proz. [4]), während in den Muskeln und Drüsen der ungefähre Wassergehalt 75 Proz. beträgt.

Nach HOPPE-SEYLER [5]) gestaltet sich demnach die allgemeine Zusammensetzung der feuchten Blutkörperchen vom Menschen in folgender Weise:

Oxyhämoglobin	40,4 Proz.	
Wasser	57,7 „	so daß auf das gesamte Stroma nur
	1,9 „	kommen.
	100,0 Proz.	

Die weißen Blutkörperchen und die Blutplättchen.

Die protoplasmatischen, einen oder mehrere Kerne enthaltenden und im ruhenden Zustande kugligen **weißen Blutkörperchen** sind im Blute viel spärlicher vertreten als die roten Formelemente. Im Mittel kommen auf etwa 350 rote Blutkörperchen nur ein weißes. Unter gewissen pathologischen Verhältnissen, wie bei Eiterungen und Pyämie, können sich indessen die Leukocyten im Blute erheblich vermehren und bei der Leukämie kann man das Verhältnis der roten Blutkörperchen zu den weißen bis auf 7 : 1 ansteigen sehen.

Die Isolierung der weißen Blutzellen ist bisher nicht in wünschens-

---

1) Vgl. die Untersuchungen von HOPPE-SEYLER, Mediz.-chem. Untersuchungen, 1868, S. 391. G. JÜDELL, ebendas., S. 386. L. WOOLDRIDGE, Du Bois' Arch., 1881, S. 387. P. MANASSE, Ueber das Lecithin und Cholestearin der roten Blutkörperchen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 437. HOPPE-SEYLER, ebendas., Bd. 15, 1891, S. 181 u. 183.

2) C. SCHMIDT, Charakteristik der epidemischen Cholera, Leipzig 1850, S. 29—32. Vgl. ferner R. WANACH, Ueber die Menge und Verteilung des Kaliums, Natriums und Chlors im Menschenblut, Inaug.-Diss., Dorpat 1888.

3) Vgl. G. BUNGE, Zur quantitativen Analyse des Blutes, Zeitschr. f. Biol., Bd. 12, 1876, S. 191.

4) HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 185.

5) HOPPE-SEYLER, ebendas., S. 181 u. 185.

werter Weise gelungen. Doch unterliegt es keinem Zweifel, daß dieselben nicht nur morphologisch, sondern auch hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung mit den Leukocyten der Lymphdrüsen völlig übereinstimmen, so daß die Resultate der über diese vorliegenden Untersuchungen (vgl. S. 107—109) direkt auf die weißen Blutkörperchen übertragen werden können.

Auch die chemischen Bestandteile des Eiters[1]) brauchen hier nicht besonders besprochen zu werden, da ja die Eiterkörperchen auch nur ausgewanderte weiße Blutzellen vorstellen, welche in größerer oder geringerer Menge in einer dem Blutserum entsprechenden Flüssigkeit suspendiert sind, sich aber darin wenigstens teilweise zu einer schleimigen Masse auflösen, wenn der Eiter längere Zeit stagniert und besonders sobald die Zersetzung desselben beginnt.

Außer den roten und weißen Blutkörperchen finden sich nicht nur in dem aus der Ader gelassenen[2]), sondern auch im kreisenden Blut[3]) kleine gekörnte, unregelmäßig geformte und klebrige Gebilde, die sogenannten „Blutplättchen" oder „Hämatoblasten", deren Herkunft und Bedeutung noch völlig unbekannt ist.

Dieselben sind protoplasmatischer Natur. Denn Lilienfeld[4]) hat gezeigt, daß der homogene Teil der Blutplättchen aus Eiweißstoffen, die kleinen Körner dagegen aus Nukleïnen bestehen. Dies folgt sowohl aus dem Verhalten der Blutplättchen gegen Magensaft, als auch aus der Thatsache, daß sich in den Körnern mikrochemisch Phosphor nachweisen läßt[5]).

Das Blutplasma.

Nach den Analysen von Hammarsten enthält dasselbe im Mittel etwa 8,2 Proz. fester Stoffe, und zwar 6,9 Proz. Eiweißkörper, so daß auf alle übrigen Bestandteile des Plasmas nur 1,3 Proz. kommen, von denen nach Carl Schmidt[6]) 0,84 Proz anorganischer Natur sind.

Die Eiweißstoffe bestehen bei allen Tieren zum größeren Teil aus Globulinen, während einen kleineren Teil das Serumalbumin vorstellt. Doch ist das Verhältnis zwischen beiden Arten von Eiweißstoffen kein konstantes, sondern wechselt bei den verschiedenen

---

1) Eiter ist früher speciell analysiert worden von Miescher, Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen, Hoppe-Seyler's med.-chem. Untersuchungen, Heft 4, 1870, S. 441 sowie von Hoppe-Seyler, ebendas., S. 486.

2) Hayem, Compt. rend., Bd. 86, 1878, S. 58 u. Arch. de Physiol., Bd. 5, 1879.

3) Bizzozero, Ueber einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und Blutgerinnung, Virchow's Arch., Bd. 90, 1882, S. 261. R. Mosen, Die Herstellung wägbarer Mengen von Blutplättchen, Du Bois' Arch., 1893, S. 352. Hier findet sich auf S. 368 die übrige Litteratur zusammengestellt.

4) L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 157.

5) Ueber den mikrochemischen Nachweis des Phosphors in den Geweben vgl. Lilienfeld u. Monti, ebendas., Bd. 17, 1893, S. 410.

6) C. Schmidt, Charakteristik der epidemischen Cholera, Leipzig 1850, S. 29 u. 32.

Species [1]), am wenigsten Serumalbumin enthält das Blutplasma der Kaltblüter. Im Hungerzustande sollen sich die Globuline noch weiter vermehren [2]) um schließlich, wenigstens bei den Schlangen [3]), die einzigen Eiweißkörper des Blutplasmas auszumachen.

Der wichtigste Eiweißkörper des Blutplasmas ist das Metaglobulin oder das Fibrinogen, so genannt, weil sich das Fibrin bei der Blutgerinnung aus ihm bildet.

Das Fibrinogen läßt sich von den Globulinen und zugleich auch vom Serumalbumin dadurch trennen, daß es aus seinen Lösungen abgeschieden wird, sobald dieselben etwa 16 Proz. Kochsalz enthalten, während ja alle anderen Globuline erst beim Sättigen ihrer Lösungen mit Chlornatrium ihre Löslichkeit verlieren [4]). Gewöhnlich wird zur Fibrinogendarstellung in der Weise verfahren, daß man Blut in $^1/_{10}$ Volumen physiologischer Kochsalzlösung auffängt, welche zugleich 1 Proz. Kaliumoxalat enthält (vgl. S. 131) und die Blutkörperchen durch Centrifugieren zum Absetzen bringt. Das abgehobene Plasma wird dann mit dem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung (33 Proz.) vermischt und die hierdurch stark getrübte Lösung eine halbe Stunde centrifugiert. Jetzt gießt man die Flüssigkeit möglichst vollkommen ab und löst den Niederschlag mit Hilfe des in demselben eingeschlossenen Salzes. Durch nochmalige Fällung mit dem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung und Wiederauflösen wird das Fibrinogen in der Regel rein gewonnen.

Man erkennt dies leicht daran, daß die klare Flüssigkeit nach der Sättigung mit Kochsalz völlig von Eiweiß befreit ist. Denn das Fibrinogen wird, im Gegensatz zu anderen Globulinen, durch Chlornatrium vollkommen ausgesalzt.

Erhitzt man eine Lösung des Fibrinogens allmählich auf 56 bis 60° C, so zersetzt sich dieser Eiweißstoff in zwei andere Globuline, von denen das eine (Thrombosin) sich als unlösliches Koagulum ausscheidet, während das andere (Fibringlobulin) in Lösung bleibt, um erst bei 65° C zu koagulieren [5]).

Dieselbe Zerlegung erleidet das Fibrinogen, wenn man es mit verdünnter Essigsäure oder anderen Substanzen saurer Natur behandelt [6]), wie weiter unten ausgeführt werden soll.

---

1) Vgl. O. Hammarsten, Ueber das Paraglobulin, Pflüger's Arch., Bd. 17, 1878, S. 413. Halliburton, Ueber die Eiweißkörper des Blutes bei gewissen niederen Wirbeltieren, Journ. of Physiol., Bd. 7, 1886, S. 324. Vgl. auch Demant, Ueber das Serumalbumin in den Muskeln, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 385.

2) F. Miescher, Statistische und biologische Beiträge zur Kenntnis vom Leben des Rheinlachses, Berlin 1880, S. 211, sowie A. Burckhardt, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 16, 1883, S. 322.

3) Vgl. E. Tiegel, Pflüger's Arch., Bd. 23, 1880, S. 278.

4) Vgl. O. Hammarsten, Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung, Upsala 1875, S. 33 und Pflüger's Arch., Bd. 19, 1879, S. 564. Vgl. auch J. Frederikse, Einiges über Fibrin und Fibrinogen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 146, sowie F. Mittelbach, ebendas., S. 289 u. folg.

5) Vgl. O. Hammarsten, Pflüger's Arch., Bd. 22, 1880, S. 448. Ferner J. Frederikse, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 161—162.

6) L. Lilienfeld, Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung, Verhandl.

Hat sich nach der Dialyse der lösenden Salze das Fibrinogen abgeschieden, so stellt es weiße Flöckchen dar, welche sich leicht zu einer zähen, elastischen Masse zusammenballen. Beim Stehen unter Wasser wird das Fibrinogen bald verändert und ist dann in verdünnten Salzlösungen unlöslich.

Eine zweite im Blutplasma vorhandene Globulinsubstanz ist das Paraglobulin, auch Serumglobulin genannt, weil dieser Eiweißkörper nach der Blutgerinnung und der hierbei erfolgenden Zersetzung des Fibrinogens unverändert in das Blutserum übergeht[1]).

Zur Reindarstellung des Paraglobulins läßt sich das aus defibriniertem Blut durch Centrifugieren gewonnene Serum direkt verwenden. In diese Flüssigkeit wird nach der Verdünnung mit dem zehnfachen Volumen Wasser Kohlensäure eingeleitet, wodurch nur das Paraglobulin in feinen, durchaus nicht zähen Flocken zur Ausscheidung gelangt. Der Niederschlag, durch Centrifugieren zum Absetzen gebracht, wird zur weiteren Reinigung in 1 Proz. Kochsalz gelöst, durch Dialyse gefällt und dieses Verfahren des Auflösens in Kochsalz mit folgender Dialyse noch ein zweites Mal wiederholt[2]).

Ferner kann man das Paraglobulin aus dem zehnfach verdünnten Serum anstatt durch Kohlensäure auch durch Ansäuern der Flüssigkeit mit verdünnter Essigsäure abscheiden oder durch Sättigung mit Magnesiumsulfat aussalzen. Doch scheint man nur bei dem zuerst genannten Verfahren der Kohlensäurefällung zu einem völlig reinen Präparat zu gelangen.

Eine Lösung von reinem Paraglobulin in 10 Proz. Kochsalzlösung koaguliert bei 75° C. Bemerkenswert ist endlich die Eigenschaft der Paraglobulinlösungen, daß sie nicht nur durch die Sättigung mit Magnesiumsulfat, sondern auch durch Vermischen mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung vollkommen gefällt werden[3]).

Das Serumalbumin läßt sich von den genannten Globulinen durch ausgiebige Dialyse des Blutserums mit nachfolgendem Abfiltrieren der ausgeschiedenen Eiweißstoffe trennen. Viel schneller und vollkommener aber erreicht man denselben Zweck durch Aussalzen der Globuline mittels Magnesiumsulfat bei 30° C[4]), Abfiltrieren bei derselben Temperatur und Fällung des Serumalbumins im salzgesättigten Filtrat mittels verdünnter Essigsäure[5]) oder durch Eintragen von Ammoniumsulfat oder Natronsulfat bis zur Sättigung. Der entstandene Niederschlag wird durch Centrifugieren und Auspressen

---

d. physiol. Ges. zu Berlin, Juli 1893 sowie „Ueber Blutgerinnung", Zeitschrift f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 121. J. Frederikse, a. a. O., S. 161—162.

1) Vgl. hierüber besonders O. Hammarsten, Ueber das Paraglobulin, Pflüger's Arch., Bd. 17, 1878, S. 413 u. Bd. 18, 1878, S. 38.

2) J. Frederikse, a. a. O., S. 147.

3) G. Kauder, Zur Kenntnis der Eiweißkörper des Blutserums, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 20, 1886, S. 411.

4) Vgl. besonders O. Hammarsten, Ueber die Anwendbarkeit des Magnesiumsulfats zur Trennung und quantitativen Bestimmung von Serumalbumin und Globulinen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 467.

5) J. Johansson, Ueber das Verhalten des Serumalbumins zu Säuren und Neutralsalzen, ebendas., Bd. 9, 1885, S. 317.

zwischen Fließpapier von der anhaftenden Flüssigkeit möglichst getrennt und durch Dialyse vollkommen gereinigt, worauf das Serumalbumin durch schnell zu entfernenden Alkohol zur Ausscheidung gebracht werden kann.

Das reine Serumalbumin koaguliert in destilliertem Wasser schon bei etwa 50° C, doch wird seine Koagulationstemperatur durch Zugeben von Salzen ganz erstaunlich erhöht. So erfolgt die Gerinnung in einer Lösung von 5 Proz. Kochsalz erst bei 72—75° C.

Durch verdünnte organische Säuren oder dreibasische Phosphorsäure werden reine Serumalbuminlösungen nicht getrübt. Dagegen bewirken diese Säuren in stark salzhaltigen Lösungen Fällungen, welche zunächst noch nicht aus Acidalbumin bestehen, sondern unverändertes Serumalbumin sind [1]).

In neuerer Zeit ist es gelungen, das Serumalbumin, gleich dem Eieralbumin, aus Salzlösungen zum Krystallisieren zu bringen [2]). Ebenso hat man auch das Serumglobulin, wenn dasselbe unter pathologischen Verhältnissen die Nieren passiert, sich aus dem Harn in Krystallen abscheiden sehen [3]).

Andere Eiweißkörper als die beiden Globuline und das Serumalbumin sind bisher im Blutplasma nicht mit Sicherheit nachgewiesen worden [4]), wenn man von den geringen Ptyalinmengen absieht, welche sich regelmäßig im defibrinierten und von zelligen Elementen befreiten Blut nachweisen lassen [5]).

Gleich dem Paraglobulin geht auch das Serumalbumin des Blutplasmas nach stattgehabter Fibringerinnung in das Blutserum über, in welchem ferner alle übrigen nicht eiweißartigen Bestandteile des ursprünglichen Blutplasmas zu finden sind.

Die gelbliche Farbe des Blutserums wird beim Menschen und den meisten Tieren durch ein darin gelöstes Lipochrom bedingt, welches sich durch Amylalkohol aus dem Serum ausschütteln läßt [6]). Häufig lassen sich die beiden charakteristischen Absorptionsstreifen der Fettfarbstoffe direkt im Blutserum erkennen. Dies ist namentlich im deutlich gelb gefärbten Serum der Rinder [7]), Tauben, Hühner und Schildkröten [8]) der Fall, während das Serum

---

1) Eichwald, Beiträge zur Chemie der gewebsbildenden Substanzen und ihrer Abkömmlinge, Berlin 1873. Vgl. auch J. Johansson, a. a. O., S. 310.

2) A. Gürber, Krystallisation des Serumalbumins, Sitzungsb. d. physik.-med. Ges. zu Würzburg, 1894.

3) Noël Paton, Ueber ein im menschlichen Harn gefundenes krystallinisches Globulin, Proc. of Roy. soc., Edinburgh, 1892, S. 102.

4) Vgl. R. Brunner, Beiträge zur Kenntnis der Eiweißkörper des Blutserums, Inaug.-Diss., Bern 1894.

5) M. Bial, Ueber die diastatische Wirkung des Blut- und Lymphserums, Pflüger's Arch., Bd. 52, 1892, S. 137 sowie Bd. 53, 1892, S. 156.

6) Vgl. W. Krukenberg, Zur Kenntnis der Serumfarbstoffe, Sitzungsber. d. Jenaïschen Ges. für Med. und Naturw., 1885, Sep. S. 6. Vergl. auch Halliburton, Journ. of Physiol., Bd. 7, 1886, S. 324.

7) Vgl. J. Thudichum, Ueber das Luteïn und die Spektren gelbgefärbter organischer Substanzen, Centralbl. f. d. med. Wissensch., Bd. 7, 1869, S. 1.

8) Halliburton, a. a. O.

anderer Tiere, zum Beispiel des Kaninchens, weit schwächer tingiert ist und fast farblos erscheint.

Im Pferdeblutserum gelang es außerdem HAMMARSTEN [1]), aus dem gefällten und getrockneten Paraglobulin mittels Chloroform Bilirubin zu extrahieren, und zwar regelmäßig, so daß der Gallenfarbstoff als ein physiologischer, aber quantitativ sehr wechselnder Bestandteil des Pferdeblutplasmas betrachtet werden muß.

Im Blut des erwachsenen Menschen findet sich das Bilirubin nur unter pathologischen Verhältnissen beim Ikterus [2]). Dagegen ist beim Neugeborenen, entsprechend der Ausbildung des Ikterus neonatorum, vom zweiten Tage bis zum Ende der ersten Woche nach der Geburt Bilirubin im Blutplasma ganz regelmäßig nachweisbar [3]), welches sich daselbst unter Umständen so reichlich ansammelt, daß es einige Zeit nach dem Eintritt des Todes in Krystallen zur Abscheidung kommen kann [4]).

Mittels Aether lassen sich aus dem Blutserum stets darin in feinsten Tröpfchen emulgierte Fette extrahieren, und zwar bei reichlich mit Fett gefütterten Tieren bis über 1 Proz. vom Gewicht des Blutes [5]), während im Hungerzustande sich nur ein geringer Bruchteil dieser Fettmenge nachweisen läßt [6]). Bei Alkoholismus, Diabetes und Verletzungen des Knochenmarks kann der Fettgehalt des Blutplasmas vorübergehend eine so bedeutende Steigerung erfahren („Lipämie"), daß das Serum milchig getrübt erscheint.

Auch Seifen, Lecithine und Cholestearine sind regelmäßig im Blutserum vorhanden [7]).

Daß sich im Blutserum konstant Traubenzucker [8]) finden muß, dessen Menge von der Ernährungsweise des betreffenden Tieres unabhängig ist [9]), geht aus dem schon früher Mitgeteilten (vgl.

---

1) O. HAMMARSTEN, Ueber das Vorkommen von Gallenfarbstoff in dem Blutserum, Jahresb. f. Tierchemie, Bd. 8, 1878, S. 129 u. 130.

2) Vgl. FRERICHS, Klinik der Leberkrankheiten, 1858, I, S. 99.

3) CHEVREUL, Journ. de Physiologie (de Magendie), Bd. 4, 1824, S. 126.

4) E. NEUMANN, Eine Beobachtung über spontane Abscheidung von Bilirubinkrystallen aus dem Blute, E. WAGNER's Arch. der Heilkunde, Bd. 8, 1867, S. 170 sowie Bd. 9, 1868, S. 40.

5) RÖHRIG, Zusammensetzung und Schicksal der Nährfette, Ber. d. Sächsischen Akad., 1874, S. 1. Vergl. auch O. FRANK, Zur Lehre von der Fettresorption (nach Fettsäurefütterung), Du Bois' Arch., 1894, S. 304.

6) RÖHRIG, a. a. O., L. PFEIFFER, Ueber den Fettgehalt des Körpers, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 368 u. 369.

7) Vgl. HOPPE-SEYLER, Mediz.-chem. Untersuchungen, 1869, S. 551.

8) TIEDEMANN u. GMELIN, Die Verdauung nach Versuchen, Heidelberg 1826, Bd. 1, S. 184. Vgl. den exakten Nachweis des Traubenzuckers im Blute bei M. PICKARDT, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 217, sowie K. MIURA, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 14, 1896, S. 279.

9) CL. BERNARD 1847 (Vorlesungen über Diabetes, Berlin 1878, S. 72) v. MERING, Du Bois' Arch., 1877, S. 385. SEEGEN, Pflüger's Arch., Bd. 37, 1885, S. 348. Ueber die Methoden der Zuckerbestimmung im Blute vergl. besonders: M. ABELES, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 495. J. SEEGEN, Centralbl. f. Physiologie, 1892, S. 501 u. 604. F. SCHENK, Pflüger's Arch., Bd. 55, 1893, S. 203.

namentl. Teil I, S. 257) hervor. Beim Menschen beträgt dieses Zuckerquantum nach den Bestimmungen von OTTO[1]) etwa 0,11 Proz. vom Gewicht des Gesamtblutes, während bei den verschiedenen Tieren etwas höhere Zahlen, doch niemals über 0,2 Proz. gefunden wurden.

Außer dem Traubenzucker ist im Blutserum noch eine andere reduzierende, aber nicht gärungsfähige Substanz nachweisbar[2]), welche in Aether löslich ist und in ihren Reaktionen mit dem Jekorin übereinstimmt[3]). Ferner findet sich darin nach den Untersuchungen von FREUND[4]) eine geringe Menge (0,015 Proz.) tierischen Gummis.

Die konstante Gegenwart von Fleischmilchsäure im lebensfrischen Blutserum wurde ebenfalls schon besprochen[5]).

Da ferner sämtliche Harnbestandteile, soweit dieselben nicht erst in den Nieren gebildet werden, das Blut passieren müssen, werden auch diese im Blutserum zu vermuten sein. Indessen ist die jeweilige Menge der Endprodukte des Stoffwechsels im Blute eine minimale, so daß bei den Säugern[6]) von allen Harnbestandteilen nur der Harnstoff in einer Quantität von höchstens 0,05 Proz. aus dem Blutserum isolierbar ist[7]), während Kreatin[8]) und Harnsäure[9]) sich darin in noch geringerer Menge finden.

Unter pathologischen Verhältnissen, namentlich bei der Leukämie, werden ferner auch die Xanthinbasen im Blutserum deutlich nachweisbar[10]), während unter normalen Verhältnissen der Nachweis viel schwieriger zu führen ist[11]).

Ferner hat man bei Leukämie Nukleoalbumine und Deu-

---

1) J. OTTO, Ueber den Gehalt des Blutes an Zucker und reduzierender Substanz unter verschiedenen Umständen, Pflügers Arch., Bd. 35, 1885, S. 467.

2) J. OTTO, a. a. O.

3) A. JACOBSEN, Ueber die reduzierenden Substanzen des Blutes, Centralbl. f. Physiologie, 1892, S. 368.

4) E. FREUND, Ueber das Vorkommen von tierischem Gummi in normalem Blute, ebendas., S. 345.

5) Vgl. T. I, S. 254. Ueber den Nachweis der Milchsäure im Blute vergl. ferner SPIRO, Beiträge zur Physiologie der Milchsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1878, S. 117.

6) Bei Haifischen dagegen hat man im Blut nicht weniger als 2,6 Proz. Harnstoff gefunden. Vgl. v. SCHRÖDER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 587 sowie oben S. 30.

7) Vgl. J. MUNK, Pflüger's Arch., Bd. 11, 1875, S. 105, sowie besonders W. v. SCHRÖDER, Ueber die Bildungsstätte des Harnstoffs, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 15, 1882, S. 364 u. Bd. 19, 1885, S. 373.

8) C. VOIT, Zeitschr. f. Biol., Bd. 4, 1868, S. 93.

9) M. ABELES, Ueber Harnsäure im Blute und einigen Organen, Mediz. Jahrbüch., 1887, S. 479. Vgl. ferner v. JAKSCH, Ueber die klinische Bedeutung des Vorkommens von Harnsäure und Xanthinbasen im Blute, Berlin 1891.

10) SCHERER, Untersuchungen des Blutes bei Leukämie, Verhandl. d. Physik.-med. Ges. zu Würzburg, 1852, S. 325.

11) KOSSEL, Zur Chemie des Zellkerns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1882, S. 22.

teroalbumosen[1]), beim Diabetes niedere Fettsäuren[2]), Oxybuttersäure[3]) und Aceton[4]), sowie bei perniciöser Malaria Melanin[5]) im Blutserum gefunden.

Das bisweilen aus Blutserum gewonnene Glykogen[6]) stammt offenbar aus zerfallenen weißen Blutkörperchen (vgl. S. 108).

Die anorganischen Bestandteile des Blutplasmas finden sich darin nur zum Teil in der Form freier Salze. Denn nicht nur ist ein gewisser Anteil der Basen an Eiweißstoffe gebunden, sondern es scheint auch, daß manche Salze des Blutplasmas, ähnlich wie im Weißen der Vogeleier[7]), sich mit Eiweißstoffen in molekularer Verbindung befinden, so daß hierdurch selbst der an und für sich ganz unlösliche phosphorsaure Kalk in der alkalischen Flüssigkeit gelöst ist[8]).

Diese an Eiweißstoffe gebundenen Mineralbestandteile des Blutplasmas lassen sich natürlich durch Dialyse nicht von ihren Paarlingen trennen. Wollte man aber, behufs Isolierung der anorganischen Stoffe, das getrocknete Plasma verbrennen, so erhält man in der Asche reichlich Schwefelsäure, welche aus dem Eiweißschwefel stammt und nicht der ursprünglichen Flüssigkeit angehört. Aehnlich verhält es sich mit der Phosphorsäure, welche sich beim Veraschen durch die Verbrennung der Lecithine vermehrt. Indessen kann man wenigstens letztere vor der Verbrennung des Blutplasmas aus demselben mittels Aether entfernen.

Hieraus ergiebt sich, daß der vollständigen quantitativen Bestimmung der anorganischen Bestandteile des Blutplasmas erhebliche Schwierigkeiten entgegenstehen, ganz abgesehen davon, daß bei der Fibringerinnung ein Teil des im Plasma vorhandenen Kalkes sich mit dem Faserstoff in chemischer Verbindung ausscheidet, also besonders bestimmt werden muß.

Im übrigen ist es bemerkenswert, daß die vorliegenden Aschen-

---

1) Vgl. M. Matthes, Zur Chemie des leukämischen Blutes, Berliner klin. Wochenschr., 1894, No. 23. Hier findet sich eine Kritik der älteren Befunde über das angebliche Vorkommen von „Peptonen“ im leukämischen Blut.

2) v. Jaksch, Ueber diabetische Lipacidurie und Lipacidämie, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 11, 1886, S. 310.

3) Minkowski, Ueber den Kohlensäuregehalt des Blutes beim Diabetes mellitus und im Coma diabeticum, Mitteil. aus der mediz. Klinik zu Königsberg, 1888, S. 180.

4) Petters, Prager Vierteljahrsschrift, Bd. 55, 1857, S. 81. v. Jaksch, Weitere Beobachtungen über Acetonurie, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 8, 1884, S. 115.

5) Ueber „Melanin“ vgl. Kapitel IX.

6) Frerichs und Ehrlich, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 6, 1883, S. 31. Gabritschewsky, Mikrosk. Untersuch. über Glykogenreaktionen im Blut, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 28, 1891, S. 272.

7) Vergl. über „Ovalbumin“ S. 120.

8) Vgl. W. Kühne, Lehrbuch der physiologischen Chemie, 1868, S. 184, sowie besonders A. Fokker, Ueber das Vorkommen von gelösten Erden und Phosphorsäure im alkalischen Blut, Pflüger's Arch., Bd. 7, 1873, S. 274. Genée, Du Bois' Arch., 1878, S. 469.

analysen des Blutplasmas sowohl beim Menschen [1]), als auch bei den verschiedenen Säugetieren [2]) einander so nahe kommende Resultate ergeben haben, daß man an eine annähernde Ueberstimmung in dieser Beziehung denken muß.

Als Mittel aus den von BUNGE ausgeführten Bestimmungen im Pferde-, Rinds- und Schweineserum berechnen sich folgende prozentische Werte:

Kali	0,026
Natron	0,435
Kalk	0,013
Magnesia	0,004
Chlor	0,369
Phosphorsäure	0,022
Summa	0,869 [3])

Demnach ist der bei weitem überwiegende Aschenbestandteil des Blutplasmas das Kochsalz. Seine Menge beträgt nach den Analysen von CARL SCHMIDT [4]) etwa 56 Proz. der Gesamtasche. Und zwar ist das Chlornatrium einfach im Blutplasma gelöst. Dies ergiebt sich aus der Thatsache, daß beim Dialysieren von Blutserum gegen destilliertes Wasser bald ein osmotischer Ausgleich in Bezug auf das Chlor in beiden Flüssigkeiten zu konstatieren ist [5]).

Ein weiterer bedeutender Anteil des Natrons ist als Bikarbonat vorhanden [6]), während eine kleinere Menge als einfach saures Salz sich mit Phosphorsäure verbindet.

Der Kaligehalt des Blutplasmas ist gering. C. SCHMIDT fand darin nur etwa 4 Proz. Chlorkalium.

Außer den genannten anorganischen Stoffen finden sich im Blutplasma auch wägbare Mengen von Fluor [7]).

Es mag nunmehr über die Vorstellungen berichtet werden, welche nach mannigfachen Wandelungen über das Wesen der Blutgerinnung die herrschenden sind.

Diese Erscheinung ist in den letzten Decennien so eingehend von zahlreichen Forschern studiert worden, wie wohl nur wenige Gebiete der physiologischen Chemie. Trotzdem hat die auf Grund der vorliegenden Beobachtungen aufgestellte Theorie nur in ihren

---

1) Vgl. CARL SCHMIDT, Charakteristik der epidemischen Cholera, Leipzig 1850, S. 29 u. 32. H. ARRONET, Quantitative Analyse des Menschenblutes etc. Inaug.-Dissert., Dorpat 1887. R. WANACH, Ueber die Menge und Verteilung des Kaliums, Natriums und Chlors im Menschenblut, Inaug.-Dissert., Dorpat 1888.

2) G. BUNGE, Zur quantitativen Analyse des Blutes, Zeitschr. f. Biol., Bd. 12, 1876, S. 191.

3) Vgl. oben S. 164.

4) C. SCHMIDT, a. a. O.

5) A. GÜRBER, Die Salze des Blutes, Verhandl. der Physik.-med. Ges. zu Würzburg, N. F. Bd. 28, 1894, No. 7.

6) A. GÜRBER, a. a. O.

7) G. TAMMANN, Ueber das Vorkommen des Fluors im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 325.

Grundzügen allgemeine Anerkennung gefunden, während über gewisse Einzelheiten des Vorganges die Meinungen noch auseinandergehen.

Besonders durch die Arbeiten von Alexander Schmidt [1]) und seiner Schüler, deren langjährige Untersuchungen in dieser Beziehung als grundlegend zu betrachten sind, muß es vor allem als feststehend gelten, daß der bei der Blutgerinnung sich bildende Faserstoff im wesentlichen aus Bestandteilen des Blutplasmas hervorgeht. Andererseits aber deuten auch eine Reihe von Beobachtungen sicher darauf hin, daß die Gerinnungserscheinung mit dem Zerfall von Blutkörperchen, namentlich der weißen, in inniger Beziehung steht [2]).

In diesen, durch alle möglichen äußeren physikalischen Einflüsse ungemein leicht lädierbaren und sich dann im umgebenden Plasma auflösenden Gebilden [3]) müssen Substanzen enthalten sein, welche nach ihrem Freiwerden schnell die Gerinnung einleiten. Hierfür lassen sich hauptsächlich folgende Thatsachen anführen:

Während das normale Blut innerhalb der gesunden Gefäßwände unter allen Umständen flüssig bleibt [4]), kommt nach Gefäßverletzungen in der Regel bald eine Blutstillung durch Gerinnung in der Wunde zustande. Diese Erscheinung läßt sich ungezwungen dadurch erklären, daß die lädierten und lokal schnell absterbenden Endothelien der Gefäßwand gegen die in ihren Bereich kommenden Leukocyten als Fremdkörper wirken und dabei die Blutzellen zum Zerfall bringen. Thatsächlich läßt sich mikroskopisch leicht feststellen, daß Fremdkörper jeder Art, an denen die Leukocyten adhärieren können, momentan einen Zerfall und eine partielle Auflösung derselben im Plasma herbeiführen [5]). Hiernach wird auch die Gerinnselbildung um einen seidenen

---

1) Die Abhandlungen Alexander Schmidt's und seiner Schüler finden sich zusammengestellt bei A. Schmidt, Zur Blutlehre, Leipzig 1892.

2) Diese Anschauung wurde wohl zuerst von P. Mantegazza (Moleschott's Untersuch. zur Naturlehre, Bd. 11, 1876, S. 523) vertreten, nachdem schon 1841 W. Addison, sowie 1864 L. Beale behauptet hatten, daß Fibrin aus den Leukocyten hervorgehe. In neuerer Zeit ist die Thatsache, daß die Blutgerinnung auf einer Wechselwirkung zwischen Blutkörperchen und Plasma beruhe, wohl nur von Wooldridge, mit Bezug auf seine umfangreichen und komplizierten Versuche mit Peptonplasma, offenbar mit Unrecht geleugnet worden. Vgl. Wooldridge, Die Gerinnung des Blutes, nach dem Tode des Verfassers herausgegeben von M. v. Frey, Leipzig 1891. Vgl. hiergegen besonders F. Krüger, Zur Frage über die Faserstoffgerinnung im allgemeinen und die intravaskuläre Gerinnung im speciellen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 189, sowie Halliburton, Ueber die Natur des Fibrinfermentes, Journ. of Physiol., Bd. 9, 1888, S. 270.

3) Vgl. E. v. Samson-Himmelstjerna, Experimentelle Studien über das Blut in physiologischer und pathologischer Beziehung, Inaug.-Dissert., Dorpat 1882.

4) E. Brücke, Ueber die Ursachen der Gerinnung des Blutes, Virchow's Arch., Bd. 12, 1857, S. 81, 92 u. 172.

5) G. Semmer, Ueber die Faserstoffbildung im Amphibien- und Vogelblut, Inaug.-Dissert., Dorpat 1874. Vgl. ferner F. Zahn, Virchow's Arch., Bd. 62, 1875, S. 81. J. Eberth u. C. Schimmelbusch, ebendas., Bd. 103, 1886, S. 39 u. Bd. 105, 1886, S. 331 u. 456. M. Loewit, Ueber Blutgerinnung und Thrombose, Prager mediz. Wochenschr., 1889, No. 11—13.

Faden verständlich, wenn derselbe bei einem lebenden Tiere durch eine größere Ader hindurchgezogen wird [1]). Unterbindet man ferner eine Arterie, so erfolgt stets von der Unterbindungsstelle aus die Gerinnung, welche allmählich bis zur nächsten Kollateralen fortschreitet. Bis hierhin aber müssen sich offenbar infolge der Blutstauung Ernährungsstörungen und die damit verbundene Degeneration des Endothels erstrecken. In ganz gleicher Weise wird die Thrombenbildung in atheromatösen oder sonst pathologisch veränderten Gefäßbezirken zu erklären sein.

Geht der Anstoß zur Gerinnung von den Blutkörperchen aus, so muß dieselbe um so langsamer eintreten, je widerstandsfähiger die Blutzellen der verschiedenen Tiere sind. Thatsächlich beginnt die Fibrinbildung im abgelassenen Vogelblut schon nach etwa $1^1/_2$ Minuten, im menschlichen Blut nach etwa 3—4 Minuten, während sie bei den Kaltblütern, welche verhältnismäßig sehr resistente Blutkörperchen besitzen, erst nach etwa einer Viertelstunde zustande kommt.

Durch vorsichtiges Abkühlen von Pferdeblut auf 0°, Abheben des klar gewordenen Plasmas und Filtration desselben durch eine dreifache Lage Filtrierpapier, welches sich in einem schon vorher mit einer Kältemischung gefüllten Doppeltrichter befindet, gelingt es, ein vollkommen zellfreies Filtrat zu erhalten, welches bisweilen selbst nach 24 Stunden bei Zimmertemperatur noch flüssig ist [2]). Sobald aber selbst die geringste Menge eines mit Wasser oder verdünnter Kochsalzlösung hergestellten Extraktes aus weißen Blutkörperchen oder diese selbst hinzugefügt werden, tritt sogleich Gerinnung ein. Statt dieses Blutkörperchenextraktes kann man mit demselben Erfolg auch wäßrige Auszüge der Stromata von roten Blutkörperchen [3]), Blutserum, aber auch Extrakte aus Lymphdrüsen, Thymus, Hoden und Muskel, kurz jeder Art von Protoplasma [4]), selbst von pflanzlichem und von Pilzzellen [5]) verwenden. Und zwar wirken diese Extrakte um so schneller, je länger die Organe — bei Ausschluß der Fäulnis — mit dem Wasser in Berührung waren. Die Gerinnung einleitenden Substanzen sind also nicht nur in den Blutkörperchen, sondern in allen Geweben des Körpers weit verbreitet. Blutkörper-

---

1) P. Mantegazza, a. a. O.

2) A. Schmidt, Die Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen, Dorpat 1876 sowie a. a. O. S. 7 u. 8.

3) A. Schmidt, Ueber den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung, Du Bois' Arch., 1861, S. 682 sowie a. a. O. S. 18 und besond. A. Nauck, Ueber eine neue Eigenschaft der Produkte der regressiven Metamorphose der Eiweißkörper, Inaug.-Dissert., Dorpat 1886, S. 39. Wie die roten Blutkörperchen verhalten sich höchst wahrscheinlich auch die sogenannten „Blutplättchen". Vgl. hierüber R. Mosen, Die Herstellung wägbarer Mengen von Blutplättchen, Du Bois' Arch., 1893, S. 363 u. ff., sowie namentlich L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 155—158. In diesen beiden Abhandlungen findet sich die ältere Litteratur.

4) Rauschenbach, Ueber die Wechselwirkung zwischen Protoplasma und Blutplasma, Inaug.-Diss., Dorpat 1883.

5) Grohmann, Ueber die Einwirkung des zellfreien Blutplasmas auf einige pflanzliche Mikroorganismen, Inaug.-Dissert., Dorpat 1884.

chen- und Gewebsextrakte erzeugen übrigens nicht nur im zellfreien Blutplasma, sondern auch bei lebenden Tieren, in genügender Menge intravenös injiziert, momentan intravaskuläre Gerinnung und plötzlichen Tod[1]). Dementsprechend wird ferner durch diese Auszüge auch die Fibrinbildung in dem bereits aus der Ader getretenen Blut auffallend beschleunigt.

Gleich dem zellfreien Blutplasma verhalten sich gewisse pathologische Transsudate, wie Hydrocele- oder Hydropericardialflüssigkeit, welche ebenfalls von morphologischen Elementen vollkommen frei sind und dem Blutplasma analog zusammengesetzt scheinen. Sie gerinnen nicht spontan[2]), wohl aber sogleich beim Zusatz von etwas Blutgerinnsel, Blutserum, Leukocytenextrakt oder irgend welchen Gewebsauszügen.

Hier mag noch der Befund von Fano[3]) mitgeteilt werden, nach welchem Plasma aus Peptonblut, falls es durch andauerndes Centrifugieren gelungen ist, dasselbe frei von Leukocyten und roten Blutkörperchen zu erhalten, unter keinen Umständen gerinnt, auch nicht auf Zusatz von Wasser oder Einleiten von Kohlensäure (vgl. S. 132). Wohl aber erfolgt darin schnelle Fibrinbildung, wenn zu der mit Wasser verdünnten Flüssigkeit Leukocytenextrakt gegeben wird.

Aus dem Einfluß der intakten oder andererseits in Zerfall geratenen Leukocyten auf das Ausbleiben bezw. auf den Eintritt der Blutgerinnung erklärt sich nunmehr die bereis erwähnte Thatsache (vgl. S. 131), daß Blut auch außerhalb der lebenden Gefäßwand nicht gerinnt, wenn man dasselbe direkt in einem mit Vaselin bestrichenen Gefäß auffängt. Denn hierdurch wird ebenso, wie innerhalb der gesunden Adern, die Adhäsion der weißen Blutkörperchen an den Glaswandungen und somit auch ihr Zerfall verhindert. Wirft man aber nur etwas Staub oder Kohlepulver in das flüssige Blut, so beginnt alsbald ein Zerfall von Leukocyten und somit auch die Fibrinbildung. Daß der Anstoß zur Gerinnung von Substanzen ausgeht, welche in den Blutkörperchen enthalten sind, dürfte somit erwiesen sein.

Weitere Untersuchungen haben ergeben, daß die Fibringerinnung sich nur auf einen bestimmten Eiweißkörper des Blutplasmas, nämlich auf das Fibrinogen, bezieht. Wird dasselbe aus Salzplasma rein dargestellt, in schwach alkalisch oder auch neutral reagierender, verdünnter Kochsalzlösung aufgenommen und mit kleinen Mengen eines löslichen Kalksalzes vermischt, so erfolgt sogleich eine typische Faserstoffbildung, sobald man zur Lösung etwas Leukocytenauszug oder aber den Extrakt aus irgendwelchem anderen Protoplasma giebt. Die in diesen Auszügen vorhandenen Gerinnungserreger spalten nämlich das Fibrinogen unter Wasseraufnahme (vgl. Teil I, S. 83) in der Weise, daß aus demselben einerseits Fibrin und andererseits ein löslicher, globulinartiger Eiweißkörper, das sogenannte „Fibringlobulin",

---

1) O. Groth, Ueber die Schicksale der farblosen Elemente im kreisenden Blute, Inaug.-Dissert., Dorpat 1884, sowie besonders F. Krüger, Zur Frage über die Faserstoffgerinnung im allgemeinen und die intravaskuläre Gerinnung im speciellen, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 201 u. ff.

2) A. Buchanan, London Med. Gazette, 1835 u. 1845.

3) Fano, Das Verhalten des Peptons gegen Blut und Lymphe, Du Bois' Arch., 1881, S. 277.

entsteht. Und zwar bildet das Fibrin etwa $^2/_3$ und das Fibringlobulin etwa $^1/_3$ der zersetzten Muttersubstanz. Andere Proteïnstoffe des Plasmas als das Fibrinogen sind zur Fibrinbildung durchaus nicht erforderlich, wie HAMMARSTEN und neuere Forscher im Widerspruch mit ALEXANDER SCHMIDT unwiderleglich nachgewiesen haben [1]).

Dagegen kommt die Blutgerinnung nur zustande bei Gegenwart einer gewissen Menge von löslichen Kalkverbindungen im Plasma. Denn durch Zusatz von kalkfällenden Fluorverbindungen oder Oxalaten wird, wie schon oben (vgl. S. 131) mitgeteilt ist, die Fibrinbildung völlig verhindert. Andererseits aber läßt sich auch nach den Befunden von HAMMARSTEN durch Zugeben von etwas Chlorcalcium zum frisch aus der Ader gelassenen Blut der Eintritt der Gerinnung auffallend beschleunigen [2]). Es scheint somit das Fibrin, welches thatsächlich auch im reinsten Zustande konstant nicht unerhebliche Mengen von Kalk enthält [3]), die Kalkverbindung eines an und für sich im Plasma löslichen Eiweißstoffes zu sein, welcher neuerdings von LILIENFELD [4]) als „Thrombosin" bezeichnet wird.

Die Blutgerinnung zeigt offenbar mit der Labgerinnung der Milch (vgl. T. I, S. 194) die größte Analogie [5]). Das ausgeschiedene Fibrin oder der „Thrombosinkalk" läßt sich durchaus mit dem unlöslichen Käse oder dem „Parakaseïnkalk" vergleichen. Während das Kaseïn unter der Einwirkung des Labenzyms in Parakaseïn und in eine Albumose (das sogenannte Molkeneiweiß) zerfällt, scheint bei der Blutgerinnung das Fibrinogen entsprechend gespalten zu werden, so daß aus ihm neben Thrombosin das Fibringlobulin entsteht. Sekundär geht dann das lösliche Thrombosin durch Kalkaufnahme ebenso in den unlöslichen Faserstoff über, wie das lösliche Parakaseïn sich mit Kalk zum unlöslichen Käse verbindet. Ueberhaupt kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, daß die Blutgerinnung, in Widerspruch mit den von mancher Seite hierüber geäußerten weitgehenden Hypothesen, als ein ebenso einfacher chemischer Vorgang wie die Lab-

---

1) Vgl. besonders O. HAMMARSTEN, Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung, Upsala 1875 sowie Pflüger's Arch., Bd. 14, 1877, S. 211 und besonders ebendas., Bd. 30, 1883, S. 461. Ferner J. FREDERIKSE, Einiges über Fibrin und Fibrinogen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 146, sowie M. ARTHUS, Ueber das Fibrin, Arch. de Physiol., 1894, No. 3, S. 552. L. LILIENFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 127—128.

2) O. HAMMARSTEN, Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung, Upsala 1875. Vgl. auch J. GREEN, Journ. of Physiol., Bd. 8, 1887, S. 354. S. RINGER und H. SAINSBURG, Die Wirkung von Salzen bei der Gerinnung, ebendas., Bd. 11, 1890, S. 369. ARTHUS und PAGÈS, Arch. de Physiol., Bd. 22, 1890, S. 739.

3) VIRCHOW, Ueber die chemischen Eigenschafteu des Faserstoffes, Zeitschr. f. ration. Medizin, 1846, S. 262. E. BRÜCKE, Ueber die Ursachen der Gerinnung des Blutes, Virchow's Arch., Bd. 12, 1857, S. 186, und besonders J. FREDERIKSE, a. a. O., S. 157 u. folg. Hier findet sich die übrige Litteratur.

4) L. LILIENFELD, a. a. O., S. 121.

5) Vgl. besonders M. ARTHUS, Vergleich der Blutgerinnung mit der Käsegerinnung der Milch, Compt. rend. soc. biol., 1893, S. 435, ferner L. LILIENFELD, a. a. O., S. 132.

gerinnung der Milch erkannt werden dürfte, nachdem wir über die Eigenschaften der bei diesen Prozessen beteiligten Substanzen einen tieferen Einblick gewonnen haben werden, als dies zur Zeit der Fall ist.

Während die bisher mitgeteilten Thatsachen als feststehend gelten können, sind die Ansichten noch geteilt über die Frage, welche Substanzen der zerfallenden Leukocyten bei der Blutgerinnung die Spaltung des Fibrinogens in Fibrin und Fibringlobulin zustande bringen.

Alexander Schmidt und die Dorpater Schule betrachten die Blutgerinnung entschieden als einen enzymatischen Prozeß. Die Blutkörperchen, besonders die weißen, sollen hiernach eine zymogenartige Substanz, das sogenannte „Prothrombin", enthalten, aus welchem unter dem Einfluß anderer, ebenfalls in den Blutzellen vorhandener, sogenannter „zymoplastischer" Substanzen[1]) beim Zerfall der Blutkörperchen das fertige Fibrinferment oder das „Thrombin" entsteht. Dies wird aus mancherlei Beobachtungen geschlossen, besonders aber aus der Thatsache, daß Salzplasma nur dann beim nachträglichen Verdünnen mit Wasser gerinnt, falls der Salzzusatz zu dem aus der Ader strömenden Blut nicht momentan, sondern erst nach Bruchteilen einer Minute stattgefunden hatte. Vermischt man dagegen das abgelassene Blut und die Salzlösung augenblicklich, so hat der nachträgliche Wasserzusatz keine Gerinnung zur Folge, offenbar, weil unter diesen Umständen in dem betreffenden Blut eine nennenswerte Fermententwickelung nicht eintreten konnte und sich daher in dem abgehobenen Salzplasma nur das in der starken Salzlösung beständige „Prothrombin" vorfindet. Zur Gerinnung derartiger Flüssigkeiten, welche nach Schmidt als „proplastische" bezeichnet werden, ist der Zusatz von Wasser und fertigem Fibrinferment erforderlich.

Dieses Enzym läßt sich nach Alexander Schmidt leicht aus geronnenem oder defibriniertem Blut oder auch aus Blutserum darstellen. Zu diesem Zweck läßt man auf die fermenthaltigen Flüssigkeiten während einiger Monate überschüssigen starken Alkohol einwirken, filtriert denselben ab und extrahiert das lufttrockene Koagulat während einer halben Stunde mit wenig Wasser. Dieser Auszug, welcher nur schwach die Eiweißreaktionen giebt, und von welchem eine Probe nach dem Abdampfen nur ganz geringe Mengen von festem Rückstand erkennen läßt, enthält das fertige Fibrinferment. Dasselbe bewirkt in reinen Fibrinogenlösungen bei Gegenwart von wenig löslichen Kalksalzen oder in an und für sich nicht gerinnbarer Hydroceleflüssigkeit sogleich intensive Fibringerinnung. Injiziert man ferner die fermenthaltige Flüssigkeit in das Gefäßsystem eines Tieres, so kann hierdurch augenblicklich tödliche Thrombose herbeigeführt werden[2]).

Im cirkulierenden Blut findet sich kein fertiges Fibrinferment. Dies folgt aus dem Befund, daß ein genau in der eben geschilderten Weise bereitetes Wasserextrakt sich als gerinnungserregendes Agens völlig untauglich erweist, wenn man, anstatt bereits geronnenes Blut

---

1) Die zymoplastischen Substanzen sind nach L. Lilienfeld nichts anderes als Monokaliumphosphat. Vgl. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 164.

2) M. Edelberg, Ueber die Wirkungen des Fibrinfermentes im Organismus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 12, 1879, S. 283.

mit Alkohol zu behandeln, das Blut direkt aus der Ader in Weingeist auffängt [1]). Das Fibrinferment entsteht also erst außerhalb des Organismus beim Zerfall der Blutzellen.

Die wäßrige Lösung des Fibrinfermentes bleibt unverändert beim Zusatz aller derjenigen antiseptischen Mittel, welche erfahrungsgemäß die Enzyme nicht schädigen. Beim Erwärmen auf 75° C wird die Flüssigkeit getrübt und dann völlig unwirksam. Dagegen kann man das Enzym im trockenen Zustande ziemlich stark erhitzen, ohne daß es an Wirksamkeit einbüßt. Das Fibrinferment verhält sich also in jeder Beziehung wie die übrigen bekannten Enzyme. Schließlich mag noch erwähnt werden, daß es in wäßriger Lösung die Eigenschaften der Globuline zeigt [2]) und dementsprechend vollkommen frei ist von Phosphor [3]), was bemerkenswert ist, sowohl mit Rücksicht auf eine gegenteilige Angabe von Pekelharing [4]), welcher das Fibrinferment für die Kalkverbindung eines Nukleoalbumins erklärt, als auch besonders auf die gleich zu besprechenden Versuche von Lilienfeld [5]).

Dieser Forscher, welcher übrigens die Existenz des Fibrinfermentes durchaus bestätigt, hat nämlich gefunden, daß außer diesem Enzym auch noch andere Substanzen, welche sich speciell aus den Kernen der Blutkörperchen gewinnen lassen, eine Spaltung des labilen Fibrinogenmoleküls unter Faserstoffbildung zustande bringen.

Dies gilt besonders für das in allen Zellkernen vorhandene Leukonukleïn, einen der beiden Komponenten des Nukleohistons, welches oben (vgl. S. 108) als die Verbindung eines basischen Proteïnstoffes, des sogenannten Histons, mit eben dem Leukonukleïn bezeichnet wurde.

Die deutlich sauer reagierende Lösung des letzteren ruft in gleicher Weise wie das Fibrinferment in jedem natürlichen oder künstlichen Gerinnungssubstrat, welches neben Fibrinogen eine genügende Menge von Kalksalzen enthält — also im zellfreien Blutplasma, in kalkhaltigen Fibrinogenlösungen und Transsudaten, sowie im Peptonplasma — Fibringerinnung hervor. Ebenso verhält sich Leukonukleïn bei der Injektion in die Blutbahn, indem hiernach momentan eine weitgehende Thrombosierung der Gefäße und plötzlicher Tod erfolgt.

Fehlen dagegen in den betreffenden Fibrinogenlösungen die zur Fibrinbildung erforderlichen Kalksalze, so bleibt zwar beim Zusatz der sauren Leukonukleïnlösung die Gerinnung aus, dagegen entsteht in der Flüssigkeit ein massiger, sich gut absetzender Niederschlag von

---

1) Vgl. Jakowicki, Zur physiologischen Wirkung der Bluttransfusion, Inaug.-Diss., Dorpat 1875.

2) Vgl. besonders Halliburton, Ueber die Natur des Fibrinfermentes, Journ. of Physiol., Bd. 9, 1888, S. 229. Hier findet sich die übrige Litteratur.

3) L. Lilienfeld, a. a. O. S. 162.

4) C. Pekelharing, Untersuchungen über das Fibrinferment, Verhandl. d. Königl. Akad. d. Wissenschaften zu Amsterdam, 1892 sowie Centralbl. f. Physiol., Bd. 9, 1895, S. 102—111.

5) L. Lilienfeld, Ueber Blutgerinnung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 103 u. folg. Vgl. auch A. Kossel, Neuere Untersuchungen über die Blutgerinnung, Berl. klin. Wochenschr., 1893, No. 21.

Thrombosin, welches abfiltriert und in etwas verdünnter Sodalösung aufgenommen, beim Vermischen mit etwas Chlorcalciumlösung schnell erstarrt, indem es in seiner ganzen Menge in typischen Faserstoff übergeht. Die Spaltung des Fibrinogens durch das Leukonukleïn tritt also auch in kalkfreien Lösungen ein, doch kann dieselbe hier nicht zur Fibrinbildung führen.

Uebrigens wird Thrombosin nicht nur aus kalkfreien Fibrinogenlösungen, sondern auch aus Salzplasma durch Zugeben von Leukonukleïn gefällt. Hiernach scheint die gerinnungsverhindernde Wirkung der Neutralsalze gegenüber dem Blut in erster Linie darin zu bestehen, daß sie die Verbindung des Thrombosins mit dem Kalk nicht zustande kommen lassen, während die primäre Spaltung des Fibrinogens in dem salzhaltigen Blut thatsächlich einzutreten scheint. Wenigstens spricht hierfür die Beobachtung von Green[1]), daß man im zellfreien Salzplasma direkt, auch ohne Verdünnung mit Wasser, durch Hinzufügen eines Ueberschusses von löslichen Kalksalzen Fibringerinnung hervorzurufen vermag.

In jeder Beziehung ebenso wie das Leukonukleïn[2]) verhält sich gegenüber kalkhaltigen sowie kalkfreien Fibrinogenlösungen das weitere Spaltungsprodukt des Leukonukleïns, die eiweißfreie Nukleïnsäure. Ja Lilienfeld hat gezeigt, daß man auch mittels Essigsäure — und wohl aller anderen Säuren — reine Fibrinogenlösungen zerlegen und das entstandene, in sauren Flüssigkeiten unlösliche Thrombosin ausfällen kann, welch letzteres dann nach dem Auswaschen und Auflösen in verdünnter Soda beim Zusammenbringen mit Kalksalzen in Fibrin übergeht[3]).

Bei diesen Zersetzungen der Fibrinogenlösung durch Leukonukleïn, Nukleïnsäure und Essigsäure ist der entstehende Niederschlag reines Thrombosin, und nicht etwa eine Verbindung desselben mit den genannten Fällungsmitteln. Speciell für die Nukleïnsäure ist diese Thatsache sehr auffallend, da dieselbe ja sonst in Eiweißlösungen Niederschläge erzeugt, welche Eiweiß-Nukleïnsäureverbindungen vorstellen (vgl. Teil I, S. 44). Erstaunlicher Weise macht hiervon das Fibrinogen, oder vielmehr das aus ihm entstandene Thrombosin, eine Ausnahme, indem hier offenbar nur die sauren Eigenschaften der Nukleïnsäure zur Geltung kommen.

Während das Leukonukleïn und die daraus durch weitere Spaltung entstehende Nukleïnsäure die Fibringerinnung des Blutes beschleunigen, besitzt die andere Komponente des Nukleohistons, das basische albumosenartige Histon, keineswegs gerinnungserregende, sondern im Gegenteil bei allen Tieren ausgesprochen gerinnungshemmende Eigenschaften, und zwar sowohl gegenüber dem kreisenden Blut, als

---

1) J. Green, Journ. of Physiol, Bd. 8, 1887, S. 354. Vgl. auch Ringer und Sainsbury, ebendas., Bd. 11, 1890, S. 369.

2) Gleich dem Leukonukleïn scheinen übrigens auch andere Nukleoalbumine die Gerinnung des Blutplasmas einleiten zu können. Dies hat wenigstens Hammarsten für das Kaseïn schon vor Jahren bewiesen (O. Hammarsten, Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung, Upsala 1875). Vgl. ferner Pekelharing, a. a. O. S. 28 und 29. Halliburton und Brodie, Nukleoalbumine und intravaskuläre Gerinnung, Journ. of Physiol., Bd. 17, 1894, S. 135.

3) Vgl. J. Frederikse, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 160.

auch wenn man es außerhalb der Gefäße zum Aderlaßblut giebt. Das hieraus gewonnene „Histonplasma“ ist ganz besonders beständig und nur durch Zugeben von Nukleïnsubstanzen zur Gerinnung zu bringen.

Der Antagonismus in der Wirkung der beiden Bestandteile des Nukleohistons tritt denn auch im Verhalten des letzteren selbst zu Tage.

Lilienfeld hat nämlich nachgewiesen, daß aus Leukocyten dargestelltes Nukleohiston, welches im wesentlichen mit den von Alexander Schmidt als „Präglobulin“ und „Cytoglobulin“ sowie mit dem von Wooldridge als „Gewebsfibrinogen“ beschriebenen Substanzen übereinstimmt, in hohem Maße die Gerinnung kalkhaltiger Fibrinogenlösungen oder des kaltfiltrierten Pferdeblutplasmas beschleunigt, falls man kleine Mengen davon zu diesen Flüssigkeiten giebt. In größeren Quantitäten dagegen wirkt das Nukleohiston gerade ausgesprochen gerinnungswidrig. Es scheint also im ersten Falle die gerinnungserregende Wirkung des Leukonukleïns, im letzteren Falle die gerinnungshemmende Eigenschaft des Histons sich Geltung zu verschaffen.

Aus Salzplasma oder kalkfreien Fibrinogenlösungen dagegen fällt das Nukleohiston, gleich dem Leukonukleïin, freies Thrombosin.

Spritzt man endlich einem Tiere Nukleohistonlösung ins Blut, so entstehen ausgedehnte Thrombosen, welche den sofortigen Tod des Tieres herbeiführen, während das aus der Ader gelassene Blut seine Gerinnbarkeit verloren hat[1]). Bei derartigen Injektionen soll nach Lilienfeld[2]) das Nukleohiston durch unbekannte Kräfte in seine beiden Komponenten zerfallen, und dann zuerst das Leukonukleïn seine Wirksamkeit dahin entfalten, daß es vom Fibrinogen das Thrombosin abspaltet, welches in Berührung mit den im Plasma gelösten Kalksalzen in Faserstoff übergeht. Hierauf scheint das Histon zu wirken und den Rest des Blutes ungerinnbar zu machen. Thatsächlich läßt sich nach Nukleohistoninjektionen im unmittelbar darauf entnommenen Aderlaßblute freies Histon nachweisen, welches unter diesen Umständen Wright[3]) auch im Harn gefunden haben will.

Ist durch die eben mitgeteilten Befunde von Lilienfeld der Beweis erbracht, daß die Blutgerinnung auch bei vollkommenem Fehlen des Fibrinfermentes lediglich durch das Nukleohiston der Leukocyten (und ebenso durch die Nukleïnsubstanzen der Blutplättchen)[4]) zustande kommen kann, so bleibt es doch fraglich, welcher von diesen Faktoren für gewöhnlich den Gerinnungsprozeß in dem aus der Ader fließenden Blut einleitet.

Anders liegen die Verhältnisse bei dem durch Abkühlung mit folgendem Filtrieren gewonnenen Blutplasma. Zwar wurde oben

1) Vgl. Wooldride, Ueber intravaskuläre Gerinnungen, Du Bois Arch., 1886, S. 397. Derselbe, „Die Gerinnung des Blutes“, herausgegeben von M. v. Frey, Leipzig 1891. Lilienfeld, a. a. O. S. 138—149.

2) Lilienfeld, a. a. O. S. 139. Zu derselben Annahme gelangte übrigens schon früher Pekelharing, a. a. O. S. 43—47.

3) A. Wright, Ueber Gewebe- und Zellfibrinogen in seiner Beziehung zur Pathologie des Blutes, The Lancet, 1892, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 23, 1893, S. 141. Vgl. hiergegen indessen C. Martin, Journ. of Physiol., Bd. 15, 1894, S. 375.

4) Lilienfeld, a. a. O. S. 155—158.

gesagt, daß dieses aus Mangel an Leukocytenbestandteilen flüssig bleibe. Indessen gilt dies nur für eine Reihe von Stunden, worauf früher oder später doch eine spontane Fibrinbildung erfolgt. Diese Gerinnung scheint thatsächlich durch sehr kleine Mengen von Nukleohiston eingeleitet zu werden, welche während der Filtration aus den weißen Blutkörperchen austreten und allmählich zur Wirkung gelangen. Wenigstens erhält man durch die Verdauung von zellfreiem Blutplasma mittels Magensaft regelmäßig etwas Nukleïn [1]).

Da es feststeht, daß auch während des Lebens fortwährend Blutkörperchen zu Grunde gehen, scheint endlich die Frage berechtigt, warum nicht auch im kreisenden Blut Thrombosen entstehen, da ja unter diesen Umständen Fibrinferment und Nukleohiston ins Plasma gelangen müssen. Indessen scheinen gewisse Befunde darauf hinzudeuten, daß die Auflösung der Blutzellen nicht innerhalb der Gefäße, sondern vielmehr in gewissen Geweben erfolgt, so daß die Blutbahn von gerinnungserregenden Substanzen unter normalen Verhältnissen stets frei bleibt [2]).

Ueber die Eigenschaften der beiden Spaltungsprodukte, welche bei der Blutgerinnung aus dem Fibrinogen entstehen, soll nachträglich noch folgendes bemerkt werden.

Das unlösliche Fibrin oder der Faserstoff (Thrombosinkalk) entsteht bei der Gerinnung keineswegs in so bedeutender Menge, als es zunächst den Anschein hat, da seine Quantität nur 0,1—0,4 Proz. von dem Gewicht des betreffenden Blutes ausmacht. Trotzdem ist das frische Fibrin so voluminös, daß es in seinen Maschenräumen alle Formelemente einzuschließen vermag, um so die gesamte Blutmenge in eine gallertige Masse zu verwandeln.

Ganz reines Fibrin erhält man nur durch Zusammenbringen von Fibrinogen, etwas Chlorcalcium und Fibrinferment, während der aus dem Plasma und namentlich der aus dem Blut gewonnene Faserstoff regelmäßig stark verunreinigt ist, sowohl mit phosphorhaltigen Bestandteilen weißer Blutkörperchen, als auch mit Serumglobulin [3]). Letzteres ist indessen durch Auswaschen des Fibrins mit öfters zu erneuernder kalter 5-proz. Kochsalzlösung unter gleichzeitigem Durchkneten leicht zu entfernen [4]).

Der völlig reine Faserstoff ist, gleich den koagulierten Eiweißstoffen, unlöslich in Wasser und in neutralen Flüssigkeiten, falls letztere nur kurze Zeit einwirken. Behandelt man aber das Fibrin einige Wochen hindurch mit 5—10-proz. Kochsalzlösung, so löst es sich doch allmählich vollkommen auf, angeblich unter Bildung von zwei globulinartigen Eiweißstoffen [5]). Und zwar tritt diese Lösung des Fibrins auch dann ein, wenn die salzhaltige Flüssigkeit täglich

1) Lilienfeld, a. a. O. S. 133.

2) Vgl. N. Josephus Jitta, Ueber experimentelle Hämoglobinurie und Hämoglobinämie, Inaug.-Dissert. Amsterdam, 1885.

3) Vgl. Plósz, Pflüger's Arch., Bd. 7, 1873, S. 382, Kistiakowsky, ebendas., Bd. 9, 1874, S. 442 und besonders: A. Herrmann, Ueber die Verdauung des Fibrins durch Trypsin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 511 und 522—523.

4) A. Herrmann, a. a. O. S. 511.

5) Vgl. J. Green, Ueber die Wirkung von Natriumchlorid bei der Lösung von Fibrin, Journ. of Physiol., Bd. 8, 1888, S. 372.

erneuert wird. Dennoch ist es sehr fraglich, ob diese Löslichkeit des Faserstoffs ihm selbst zukommt, oder nicht vielmehr auf die Gegenwart von anhaftenden bakteriellen Enzymen zu beziehen ist (vgl. Teil I, S. 76). In verdünnten Alkalien und Säuren quillt das Fibrin und geht nach Tagen ebenfalls allmählich in Lösung. Seine Verdauung in Magen- und Pankreassaft erfolgt dementsprechend auffallend schnell. Durch Erwärmen mit Wasser von 75° C oder Einwirkung von Alkohol wird der Faserstoff fest und brüchig und ist dann in salzhaltigen Flüssigkeiten nicht mehr löslich.

Das Fibringlobulin ist nach den Befunden von HAMMARSTEN ein bei 65° C koagulierendes Globulin. Dasselbe wird vom Fibrinogen nicht nur bei der Fibringerinnung, gleichviel wodurch diese eingeleitet ist, abgespalten, sondern es entsteht auch aus der fibrinogenen Substanz, wie schon erwähnt wurde (vergl. S. 165), durch Erhitzen derselben auf 56—60° C oder durch Einwirkung von Essigsäure auf diesen Eiweißkörper. Bemerkenswert ist es, daß Fibringlobulin schon beim Eindampfen seiner wäßrigen Lösung in albumosenartige Substanzen zu zerfallen scheint [1]).

Die Gase des Blutes sind Sauerstoff, Kohlensäure und Stickstoff. Sie entweichen aus demselben vollkommen und frei von jeder Luftbeimischung, wenn man das Blut aus einer in die Ader eingeführten Kanüle in den evakuierten Recipienten einer PFLÜGER'schen [2]) Quecksilberluftpumpe einströmen läßt. Nach der Entfernung des Wasserdampfes durch konzentrierte Schwefelsäure werden die Blutgase in ein Eudiometer übergeführt und nach den Regeln der Gasanalyse quantitativ bestimmt. Uebrigens ist ein möglichst schnelles Entgasen des Blutes schon aus den Grunde notwendig, weil dasselbe beim Stehen durch innere Oxydationsvorgänge einen Verlust an Sauerstoff erleidet.

Nach diesem Prinzip hat bereits MAGNUS [3]) festgestellt, daß das arterielle Blut mehr Sauerstoff enthält als das venöse, und daß umgekehrt das letztere reicher an Kohlensäure ist als das arterielle.

Nach den späteren Untersuchungen von PFLÜGER [4]) lassen sich aus dem arteriellen Blut von Hunden im Mittel etwa 21 Volumenprozente Sauerstoff (gemessen bei 0° und 760 mm Quecksilberdruck)

---

1) Vgl. hierüber LILIENFELD, a. a. O. S. 122—125 u. 127. Vgl. auch die Befunde von F. MITTELBACH, Zeitschr. f. physiolog. Chem., Bd. 19, 1894, S. 295—296.

2) Die Beschreibung dieses Apparates findet sich bei PFLÜGER, Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium zu Bonn, Berlin 1865, S. 183, sowie ALEXANDER SCHMIDT, Verhandl. d. Sächs. Ges. d. Wissensch., Bd. 19, 1867, S. 30. Ueber eine selbstthätige Blutgaspumpe vergl. A. KOSSEL und A. RAPS, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 644.

3) MAGNUS, Poggendorf's Ann. d. Physik, Bd. 40, 1837, S. 583 und Bd. 64, 1845, S. 177.

4) PFLÜGER, Centralbl. f. d. med. Wissenschaften, 1867, S. 722 u. dessen Archiv, Bd. 1, 1868, S. 288. Hier findet sich die ältere Litteratur.

erhalten, während dasselbe But im venösen Zustande nur höchstens 12 Volumenprozente Sauerstoff an das Vakuum abgiebt.

Ferner enthält das arterielle Hundeblut im Mittel etwa 38 Volumenprozente Kohlensäure, das venöse Blut dagegen im Mittel etwa 46 Volumenprozente [1]), welche in der Asphyxie bis auf 70 Volumenprozente steigen können, während unter diesem Umständen der Sauerstoff bis auf Spuren verschwindet [2]).

An Stickstoff findet sich im arteriellen und venösen Blut etwa gleichviel, nämlich etwa 2 Volumenprozente.

Diese Gase sind nur zum kleinsten Teil vom Blute physikalisch absorbiert. Denn, wie schon oben ausgeführt wurde, ist Sauerstoff an das Hämoglobin der roten Blutkörperchen chemisch gebunden, und ebenso findet sich Kohlensäure als Bikarbonat im Blutplasma gelöst.

Hieraus erklärt es sich, daß der Sauerstoff des unter einem Recipienten befindlichen Blutes beim allmählichen Auspumpen der Luft nicht in Mengen entbunden wird, welche der nach und nach eintretenden Druckverminderung des Sauerstoffs proportional sind, wie dies nach dem Dalton'schen Gesetze bei einfach absorbierten Gasen zutrifft, sondern daß der Blutsauerstoff erst dann zu entweichen beginnt, wenn der Luftdruck im Recipienten bis auf 358 mm Hg, also etwa auf die Hälfte des äußeren Barometerstandes herabgesetzt ist, was einem Partiardruck des Sauerstoffs von 80 mm Hg (bei Körpertemperatur) gleichkommt.

Entsprechend verhält sich das entgaste Blut, wenn man allmählich wieder Luft in den Recipienten eintreten läßt. Erst bei dem Druck einer halben Atmosphäre beginnt langsam die Absorption des Sauerstoffs durch die hämoglobinhaltige Flüssigkeit.

Uebrigens zeigt schon eine flüchtige Betrachtung der im Blut vorhandenen Sauerstoffquantitäten, daß diese in ihrer Hauptmenge nicht physikalisch absorbiert sein können [3]). Denn das Blutplasma vermag nicht mehr Sauerstoff zu absorbieren, als reines Wasser, und kann daher von diesem Gase bei Körpertemperatur aus der atmosphärischen Luft nur 0,3 Volumenprozente aufnehmen. Thatsächlich aber ist im arteriellen Blute nicht weniger als die 70-fache Menge dieses Sauerstoffquantums enthalten.

Genau wie das Blut verhalten sich Lösungen des krystallisierten Hämoglobins unter dem Recipienten der Luftpumpe. Sie vermögen etwa ebenso viel Sauerstoff aufzunehmen als Blutmengen, welche den gleichen Gehalt an Blutfarbstoff besitzen, wobei die etwa verschiedenen Volumina der Lösungen und des Blutes kaum ins Gewicht fallen.

Bestimmt man ferner in verschiedenen Blutproben, welche unter der Luftpumpe wechselnden Graden der Luftverdünnung ausgesetzt wurden, den Sauerstoff- und den Hämoglobingehalt, so zeigt sich, daß beide Werte stets proportional sind, das heißt dem oben erwähnten Sauerstoftbindungsvermögen des Blutfarbstoffs (vgl. S. 150) entsprechen, nach welchem 1 Molekül Hämoglobin 1 Molekül Sauerstoff,

---

1) A. Schöffer, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 41, 1860, S. 589. Sczelkow, ebendas., Bd. 45, 1862, S. 171.

2) Vgl. N. Stroganow, Pflüger's Arch., Bd. 12, 1876, S. 22.

3) Vgl. J. v. Liebig, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 79, 1851, S. 112, sowie Lothar Meyer, Die Gase des Blutes, Inaug.-Diss., Göttingen 1857.

oder 1 g Hämoglobin etwa 1,56 ccm Sauerstoff (gemessen bei 0° und 760 mm Hg-Druck) aufzunehmen vermag.

So findet sich zum Beispiel, daß an der Luft geschütteltes Hundeblut bei einem Gehalt von 14,5 Proz. Hämoglobin über 22 Volumenprozente Sauerstoff enthält, was der berechneten Sauerstoffmenge ($1{,}56 \times 14{,}5 = 22{,}6$) entspricht. Die geringe Differenz zwischen dem Sauerstoffgehalt des an der Luft geschüttelten und dem des direkt einer Arterie entströmenden Blutes erklärt sich aus der Thatsache, daß auch arterielles Blut niemals vollkommen, sondern nur zu $^{9}/_{10}$ bis $^{14}/_{15}$ Proz. mit Sauerstoff gesättigt ist, während beim Schütteln mit Luft absolute Sauerstoffsättigung eintritt.

Ist somit festgestellt, daß der Sauerstoff des Blutes bis auf verhältnismäßig geringe Mengen, welche im Plasma gelöst sind [1]), sich in chemischer Bindung befindet, so gilt dasselbe auch für die Kohlensäure.

Diese kann ebenfalls bei weitem zum größten Teil nicht physikalisch absorbiert sein. Dies geht schon daraus hervor, daß der Partiardruck der Kohlensäure im Blute viel zu gering ist, um erhebliche Mengen des Gases als einfach gelöst annehmen zu lassen. Nach der im venösen Blut des Hundes vorhandenen Kohlensäurespannung von 41 mm Hg [2]) könnten daselbst nur etwa 2,5 Volumenprozente Kohlensäure physikalisch absorbiert sein und im arteriellen Blute sogar nur etwa die Hälfte dieser Menge, während thatsächlich (vgl. oben) im venösen Blute 46 und im arteriellen 38 Volumenprozente dieses Gases gefunden sind.

Die Art der Kohlensäurebindung im Blut ist eine verschiedene.

Ein Teil des Gases ist im Blutplasma offenbar als Bikarbonat vorhanden und entweicht dementsprechend zur Hälfte unter der Luftpumpe bei einer bestimmten Druckverminderung, wobei das saure kohlensaure Natron in das neutrale Salz übergeht.

Ein weiterer Anteil der Kohlensäure bildet vielleicht mit Eiweißstoffen des Blutplasmas eine sehr lockere Verbindung, doch ist hierüber nichts Näheres bekannt.

Endlich enthalten auch die roten Blutkörperchen Kohlensäure [3]), wahrscheinlich in lockerer Weise an das Hämoglobin gebunden (vergl. S. 162). Und zwar beträgt die Menge dieser in den isolierten Körperchen vorhandenen Kohlensäure annähernd $^{1}/_{5}$ des gesamten im Blute vorhandenen Kohlendioxyds.

Entgast man das abgeschiedene Blutserum im Vakuum, so werden etwa 24 Volumenprozente von der Kohlensäure des Gesamtblutes erhalten, während weitere etwa 7 Volumenprozente erst beim Zusatz einer Säure aus dem Rückstand entweichen [4]). Diese letzteren ent-

---

1) Vgl. hierüber G. Hüfner, Ueber das Gesetz des Dissociation des Oxyhämoglobins und über einige daran sich knüpfende wichtige Fragen aus der Biologie, Du Bois' Arch., 1890, S. 1.

2) Vgl. S. Wolffberg, Pflüger's Arch., Bd. 4, 1871, S. 465 und Bd. 6, 1872, S. 23. G. Strassburg, ebendas., Bd. 6, 1872, S. 65 und M. Nussbaum, ebendas., Bd. 7, 1873, S. 296.

3) Alexander Schmidt, Sitzungsber. d. Sächs. Ges. d. Wissensch., Bd. 19, 1867, S. 30.

4) Vgl. Pflüger, Ueber die Kohlensäure des Blutes, Bonn 1864, S. 11.

stammen offenbar dem neutralen Natronkarbonat, welche sich während der Druckverminderung aus dem ursprünglichen Bikarbonat des Blutserums gebildet hat.

Der Zusatz einer Säure zum Zweck der Austreibens dieser an Natron fest gebundenen Kohlensäure ist unnötig, wenn man nicht das abgeschiedene Blutserum, sondern das Blut als Ganzes durch Evakuieren entgast. Unter diesen Umständen gewinnt man stets die gesamte vorhandene Kohlensäure [1]), nämlich aus arteriellem Blut etwa 38 Volumenprozente. Ja, wenn man selbst ansehnliche Sodamengen dem Blute noch beifügt, so werden auch diese unter Kohlensäureentwicklung im Vakuum zerlegt [2]).

Diese auffallende Erscheinung muß auf das Freiwerden des Hämoglobins aus dem bei der Entgasung zerfallenden roten Blutkörperchen zurückgeführt werden. Denn der Blutfarbstoff besitzt thatsächlich saure Eigenschaften und vermag wenigstens im Vakuum aus Sodalösung Kohlensäure zu eliminieren [3]).

Der geringe Stickstoffgehalt des Blutes ist einfach absorbiert. Denn von diesem Gase würde sich in einem gleichen Volumen Wasser ebenso viel auflösen, als davon im Blute vorhanden ist.

Bei der Atmung der Gewebe wird Sauerstoff von seiten der Zellen aus der sie umspülenden Lymphe aufgenommen. Hierdurch sinkt offenbar in dieser Flüssigkeit die Sauerstoffspannung, infolgedessen nach Maßgabe des Verbrauchs neuer Sauerstoff aus dem Blutplasma durch Diffusion in die Lymphe übertritt. Die hierdurch im Blutplasma erzeugte Spannungsdifferenz wird sogleich durch Nachdringen des Sauerstoffs aus dem Oxyhämoglobin der Blutkörperchen ausgeglichen. Letztere endlich sättigen sich in den Lungen oder in den Kiemen schnell wieder mit Sauerstoff. Dies geht wahrscheinlich in der Weise vor sich, daß aus der Alveolarluft Sauerstoff in das Blutplasma andauernd diffundiert, während zugleich in der Lunge die an Sauerstoff armen roten Blutkörperchen dieses Gas aus dem Plasma fortwährend an sich reißen [4]).

In dieser Weise veranlaßt der Verbrauch in den Organen eine kontinuierliche Strömung des Sauerstoffs aus den Lungenalveolen in das Blut und von dort durch die Lymphe in die Zellen hinein, wo der Sauerstoff zu den Oxydationsprozessen verbraucht und dann im wesentlichen in der Form von Kohlensäure als Verbrennungsprodukt wieder an die Lymphe abgegeben wird.

Eine Unterbrechung des kontinuierlichen Sauerstoffstroms ist infolge der chemischen Bindung des Sauerstoffs an das Hämoglobin kaum möglich. Selbst durch die Luftverdünnung, wie sie auf sehr

---

1) Setschenow, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 36, 1859, S. 293.

2) Pflüger, a. a. O.

3) W. Preyer, Die Blutkrystalle, Jena 1871.

4) Gegenüber dieser allgemein angenommenen Diffusionstheorie der Sauerstoffaufnahme in den Lungen hat Bohr die Behauptung aufgestellt, daß die Spannungsdifferenzen auf den zwei Seiten der Alveolarwand nicht für eine Diffusion des Sauerstoffs durch das Lungengewebe sprechen, sondern daß vielmehr der Gasaustausch daselbst durch eine Art Sekretion zustande komme. Vgl. Chr. Bohr, Ueber die Lungenatmung, Skand. Arch. f. Physiologie, Bd. 2, 1890, S. 236. Inwieweit diese Ansicht berechtigt ist, läßt sich vorläufig nicht entscheiden.

hohen Bergen statthat, kann eine Störung nicht leicht geschehen. Dies erklärt sich aus der schon erwähnten Thatsache, daß auch bei sehr erheblicher Verminderung des Sauerstoff-Partiardrucks das Hämoglobin sich noch vollkommen mit Sauerstoff zu sättigen vermag [1]), zumal jedes Blutkörperchen im Verlaufe einer Minute etwa 2—4mal durch die Lungen getrieben wird, deren innere Oberfläche beim Menschen etwa 2000 Quadratfuß beträgt und von dem Kapillarnetz dicht durchsponnen ist. Erst wenn der gewöhnliche Atmosphärendruck bis etwa auf die Hälfte gesunken ist, was einer Höhe von 5900 m entspricht (vergl. S. 146), vermag das Hämoglobin nicht mehr eine dem Bedarf des Organismus genügende Sauerstoffmenge aufzunehmen, womit auch die Erstickung beginnen muß. Ebensowenig, wie durch Verminderung des Sauerstoffdrucks in der angegebenen Grenze, wird die Atmung durch eine künstliche Steigerung des Sauerstoffpartiardrucks bis auf das Dreifache der Norm irgendwie gestört [2]).

Mit der Sauerstoffaufnahme geht die Kohlensäureabgabe seitens der Zellen parallel, welcher schließlich die Eliminierung dieses Gases durch die Lungen folgt.

Auch dieser Vorgang beruht augenscheinlich auf einer Diffusion der Kohlensäure, indem dieselbe von der Lymphe mit hoher Kohlensäurespannung dorthin strömt, wo der Partiardruck der Kohlensäure ein geringerer ist, nämlich in das Blutplasma, welches dann seinerseits die Kohlensäure an die Luft der Lungenalveolen abgiebt.

Die in den Alveolen befindliche Luft zum Zweck der Analyse zu isolieren, ist technisch nicht ausführbar. Dieselbe ist jedenfalls etwas reicher an Kohlensäure als die Expirationsluft, denn bei der Ausatmung bleibt stets ein Teil der aus den Lungengefäßen eliminierten Kohlensäure in den Alveolen zurück. Indessen kann man annehmen, daß die Alveolarluft der Expirationsluft wenigstens annähernd in ihrer Zusammensetzung gleicht.

In letzterer wurde der Partiardruck der Kohlensäure auf 21,3 mm Quecksilber bestimmt. Nimmt man denselben aber noch um $^1/_3$ höher, so würde derselbe 28 mm Quecksilber betragen.

Da die Kohlensäurespannung im Blute des rechten Herzens nach den Befunden von Straßburg [3]) 41 mm Quecksilber beträgt, so wird ein Diffusionsstrom von Kohlensäure aus dem Lungenblute in die Alveolen hinein stattfinden, bis ein Ausgleich der Gase statt-

---

1) Vgl. Wilhelm Müller, Beiträge zur Theorie der Respiration, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 108, 1858, S. 257 und Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 33, 1858, S. 99. Paul Bert, Der atmosphärische Druck, Paris 1878. A. Fränkel u. J. Geppert, Ueber die Wirkungen der verdünnten Luft auf den Organismus, Berlin 1883 (Ref. im Med. Centralblatt 1883, S. 583). Vgl. auch A. Loewy, Ueber die Respiration und Cirkulation unter verdünnter und verdichteter, sauerstoffarmer und sauerstoffreicher Luft, Pflüger's Arch., Bd. 58, 1894, S. 409.

2) Vgl. L. Lukjanow, Ueber die Aufnahme des Sauerstoffs bei erhöhtem Prozentgehalt desselben in der Luft, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 313.

3) Vgl. G. Strassburg, Pflüger's Arch., Bd. 6, 1872, S. 65.

gefunden hat [1]). Bevor dies aber geschieht, ist infolge der Inspiration von neuem eine Spannungsdifferenz entstanden, so daß der Diffusionsstrom der Kohlensäure — wie der umgekehrt gerichtete des Sauerstoffs — ein kontinuierlicher wird [2]).

Ist die eingeatmete atmosphärische Luft keine normale, sondern bereits mit Kohlensäure geschwängert, so wird auch die Kohlensäureabgabe aus den Lungen in die Alveolen weniger schnell von statten gehen, und zwar um so langsamer, je mehr die Inspirationsluft Kohlensäure enthält. Infolgedessen vermehrt sich der Kohlensäuredruck im Blute und veranlaßt durch Reizung des Atemcentrums verstärkte Atembewegungen und vermehrte Herzarbeit, wodurch bei einem mäßigen Gehalt der atmosphärischen Luft an Kohlensäure diese Schädlichkeit ausgeglichen werden kann.

Anders gestalten sich die Verhältnisse, wenn die Kohlensäuremenge der inspirierten Luft derjenigen der Expirationsluft gleich kommt, d. h. beim Menschen [3]) etwa 4,38, beim Hunde [4]) gegen 3 Proz. beträgt. In diesem Falle wird zwar ebenfalls noch eine beträchtliche Zeit lang Kohlensäure durch die Lunge eliminiert. Denn der Druck dieses Gases in den Geweben und im Blute wird infolge der Stauung auch unter diesen Umständen bald den Partiardruck der Kohlensäure in der Inspirationsluft übertreffen. Indessen ist unter diesen Umständen der schließliche Tod durch Erstickung unausbleiblich [5]).

Daß hieran keineswegs der Mangel an Sauerstoff die Schuld trägt, hat zuerst W. Müller [6]) bewiesen. Er ließ Tiere in abgeschlossenen Räumen sauerstoffreiche Luftgemische einatmen und fand, daß auch unter diesen Umständen der Tod durch Kohlensäurevergiftung eintrat, obgleich der Partiardruck des Sauerstoffs nicht unter die Norm gesunken war. Selbst aus sehr kohlensäurereicher Luft wird bei genügender Gegenwart von Sauerstoff der letztere in ganz normaler Weise ins Blut aufgenommen, so daß demnach die Kohlensäure nicht etwa durch Verhinderung der Sauerstoffaufnahme die Tiere tötet.

Bei den Herbivoren findet sich regelmäßig in der Expirationsluft auch etwas Grubengas, welches offenbar aus dem Dickdarm resorbiert, aber wegen seiner Flüchtigkeit nicht verbrannt wird (vgl. Teil I, S. 303).

---

1) Vgl. hierüber die Untersuchungen von Wolffberg, Pflüger's Arch., Bd. 4, 1871, S. 465, und Bd. 6, 1872, S. 23, sowie Nussbaum, ebendas., Bd. 7, 1873, S. 296.

2) Wie die Aufnahme des Sauerstoffs, so soll nach Chr. Bohr auch die Ausscheidung der Kohlensäure in den Lungen nicht durch Diffusion, sondern durch eine sekretorische Thätigkeit der Alveolarepithelien erfolgen. Vgl. Anmerk. 4, S. 184.

3) Vgl. Vierordt, Physiologie des Atmens, Heidelberg 1845, S. 134.

4) Wolffberg, Pflüger's Arch., Bd. 4, 1871, S. 478.

5) Vgl. N. Stroganow, Pflüger's Arch., Bd. 12, 1876, S. 31.

6) Wilhelm Müller, Beiträge zur Theorie der Respiration, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 108, 1858, S. 257 und Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 33, 1858, S. 99. Vgl. ferner Paul Bert, Der atmosphärische Druck, Paris 1878, S. 983. G. Friedländer und E. Herter, Ueber die Wirkung der Kohlensäure auf den tierischen Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1879, S. 99.

Von einigen Forschern[1]) wird behauptet, daß die Expirationsluft, auch wenn dieselbe von aller Kohlensäure befreit ist, doch noch giftige Eigenschaften besitzen soll. Es müßte demnach bei der Atmung außer der Kohlensäure noch eine andere Substanz zur Ausscheidung kommen, welche selbst in minimalen Mengen schädlich wirkt. Durch konzentrierte Schwefelsäure soll dieser Stoff absorbiert werden.

Diese Angaben werden indessen von anderer Seite[2]) mehr oder weniger geleugnet, indem man geneigt ist, lediglich der angesammelten Kohlensäure die Erkrankung und den schließlichen Tod der Versuchstiere zuzuschreiben.

Die Veränderungen der atmosphärischen Luft infolge der Atmung ergeben sich aus dem bisher Besprochenen ohne weiteres.

Die Expirationsluft muß gegenüber der inspirierten Luft einen geringeren Sauerstoff- sowie einen höheren Kohlensäuregehalt besitzen. So finden sich beim Menschen[3]) im Mittel

in der Expirationsluft
15,88 Proz. Sauerstoff und 4,38 Proz. Kohlensäure,
während die atmosphärische Luft
20,93 Proz. Sauerstoff und 0,03 Proz. Kohlensäure
enthält.

In der ausgeatmeten Luft ist also etwa um $^1/_4$ weniger Sauerstoff als in der Atmosphäre, während der Kohlensäuregehalt durch die Atmung 150mal so groß geworden ist.

Das Volumen der Expirationsluft ist, nach dem Trocknen und unter gleichen Bedingungen gemessen, beim Menschen gewöhnlich um einige Volumenprozente kleiner als dasjenige der inspirierten Luft, wiewohl doch die Volumina des eingeatmeten Sauerstoffes und der dafür ausgeatmeten Kohlensäure eigentlich gleich sein müßten. Denn 1 Molekül Sauerstoff bildet mit einem Kohlenstoffatom 1 Molekül Kohlensäure, und die gleiche Anzahl von Molekülen verschiedener Gase nehmen gleiche Räume ein.

Diese auffallende Erscheinung erklärt sich indessen aus der Thatsache, daß nicht der gesamte eingeatmete Sauerstoff in der Expirationsluft als Kohlensäure wieder erscheint. Er wird vielmehr zu einem gewissen Anteil bei der Verbrennung der Fette und Eiweißstoffe, auch zur Bildung von Wasser sowie von Schwefelsäure verbraucht. Nur die Kohlehydrate enthalten so viel Sauerstoff, als zur vollkommenen Verbrennung ihres Wasserstoffes erforderlich ist. Bei einseitigem Kohlehydratgenuß sind daher auch die Volumina der Inspirationsluft und der Expirationsluft gleich.

---

1) B. Richardson, Brit. med. Journ., 1860. Pettenkofer, Ann. d. Chem. u. Pharm., Supplementbd. 2, 1862, S. 5. Brown-Séquard und D'Arsonval, Compt. rend., 1887, 1888 u. 1889 sowie Arch. de Physiol., 1894, S. 113. R. Wurtz, Compt. rend., Bd. 106, 1888, S. 213.

2) Vgl. besonders Hermans und Forster, Arch. f. Hygiene, Bd. 1, 1883, S. 1. K. B. Lehmann und F. Jessen, ebendas., Bd. 10, 1890, S. 367. Rauer, ebendas., Bd. 15, 1893, S. 57, sowie Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 577.

3) Vgl. Vierordt, Physiologie des Atmens, Heidelberg 1845, S. 134.

Um unter verschiedenen Bedingungen und bei verschiedenen Tieren den respiratorischen Gaswechsel zu studieren, dienen die Respirationsapparate, welche zuerst von Regnault und Reiset [1]) sowie später im größeren Maßstabe von Pettenkofer [2]) konstruiert wurden. Es sind dies luftdicht abgeschlossene Räume, welche eine konstante Temperatur besitzen und welche es gestatten, die während einer bestimmten Zeit ausgeatmete Kohlensäure sowie den aufgenommenen Sauerstoff quantitativ zu bestimmen. Während des Versuches wird durch eine ventilierende Vorrichtung ein kontinuierlicher, gleichmäßiger und genau zu messender Luftstrom durch den Apparat geleitet, so daß die Atmungsluft andauernd normal bleibt [3]).

Es hat sich nun gezeigt, daß die Größe des Gaswechsels durchaus nicht dem Körpergewichte parallel geht, sondern daß im allgemeinen kleinere Tiere intensiver atmen, d. h. pro Kilo in der Zeiteinheit mehr Sauerstoff verbrauchen und mehr Kohlensäure abgeben als größere, was offenbar einem lebhafteren Stoffwechsel der kleineren Tiere entspricht (vgl. Teil I, S. 285).

So nimmt das Pferd in der Ruhe pro Kilo und Stunde 0,35 g Sauerstoff auf, der erwachsene Mensch unter denselben Bedingungen 0,42 g, das Kaninchen dagegen etwa doppelt so viel, nämlich 0,92 g.

Ferner finden sich in dieser Beziehung sehr erhebliche Differenzen bei den verschiedenen Tierklassen. Die größte Atmungsintensität läßt sich bei den Vögeln feststellen, während die Kaltblüter den trägsten Gaswechsel zeigen, so daß als Extreme die großen Kaltblüter und die kleinen Singvögel anzuführen sind. Letztere nehmen pro Kilo und Stunde nicht weniger als 11,64 g Sauerstoff auf, der Frosch dagegen nur 0,07 g, eine Zahl, welche sich bei den Riesenschlangen und Krokodilen noch erheblich vermindern dürfte. Die große Widerstandsfähigkeit der Kaltblüter beim Atmen in geschlossenen Räumen wird hieraus leicht verständlich.

Bei demselben Individuum, speciell beim Menschen [4]) und dem Warmblüter überhaupt, wird der Gaswechsel erhöht nach der Aufnahme von Nahrung, beim Absinken der Außentemperatur und ganz besonders nach Muskelbewegungen, so daß bei sehr anstrengender

---

1) V. Regnault und J. Reiset, Chemische Untersuchungen über die Atmung der verschiedenen Tierklassen, Ann. de Chim. et de Phys., Ser. 3, Bd. 26, 1849 sowie Bd. 69, 1863. Dieser Apparat von Regnault und Reiset ist in neuerer Zeit von Hoppe-Seyler wesentlich verbessert worden, so daß er auch für Versuche am Menschen geeignet ist. Vgl. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 574. Hier findet sich eine Kritik der übrigen Methoden, von denen noch diejenige von C. Speck (1871) sowie von Geppert und Zuntz (1885) zu erwähnen sind.

2) Pettenkofer, Ann. d. Chem. u. Pharm., Supplementbd. 2, 1862/63, S. 1 sowie Zeitschr. f. Biol., Bd. 11, 1875, S. 541.

3) Zur Untersuchung der Respiration von Wassertieren dient eine besondere von Jolyet und Regnard angegebene Vorrichtung. Vgl. Arch. de Physiol., Ser. 2, Bd. 4, 1877, S. 44. Hier finden sich zahlreiche Angaben über die Respirationsverhältnisse von Fischen und Wirbellosen.

4) Vgl. hierüber die zusammenfassende Monographie von C. Speck, Physiologie des menschlichen Atmens, Leipzig 1892. Hier findet sich auch die einschlägige Litteratur zusammengestellt.

körperlicher Arbeit die Kohlensäureabgabe bis auf das Achtfache gegenüber der Ruhe ansteigen kann.

Unter dem respiratorischen Quotienten versteht man das Volumenverhältnis der bei der Atmung aufgenommenen Kohlensäure zu dem aufgenommenen Sauerstoff, wobei die beiden Gase natürlich unter gleichen Bedingungen zu messen sind.

Der respiratorisehe Quotient $\frac{CO_2}{O}$ ist gleich 1, wenn der gesamte inspirierte Sauerstoff in der Ausatmungsluft wieder erscheint, was unseren obigen Ausführungen entsprechend nur nach einseitigem Kohlehydratgenuß zutrifft.

Indessen nähert sich der respiratorische Quotient, dessen Bestimmung in der Regel auf Grund einer 24-stündigen Beobachtung erfolgt, sehr stark der Zahl 1 bei den Herbivoren sowie auch beim Menschen [1]) nach Aufnahme rein vegetabilischer Kost, während er bei einseitigem Fleischgenuß, im Hungerzustande sowie bei den Fleischfressern kleiner als 1 ist und bis auf den Wert 0,6 herabsinken kann. Dieselbe Zahl ist auch bei diabetischen Menschen, in der schweren Form dieser Krankheit, aus leicht erklärlichen Gründen beobachtet worden [2]).

Da die Sauerstoffaufnahme und die Kohlensäureabgabe zeitlich nicht genau zusammenfallen, kann der respiratorische Quotient bisweilen auch ein wenig größer als 1 gefunden werden, indessen wohl nur dann, wenn seine Bestimmung auf Grund kurz dauernder Beobachtung erfolgt.

Die Atmung der Fische erfordert einige specielle Bemerkungen. Diese Tiere atmen zwar direkt durch die Kiemen, indessen scheint wenigstens bei den meisten Tiefseefischen auch die Schwimmblase bei der Atmung irgend eine nicht näher bekannte Rolle zu spielen.

Schon Biot hatte (1808) gefunden, daß in großen Tiefen gefangene Seefische neben Stickstoff bis zu 80 Volumenprozente Sauerstoff in ihrer Blase enthalten, was später (1874) von Moreau und in neuerer Zeit von Bohr [3]) bestätigt wurde. Außerdem aber stimmen die beiden zuletzt genannten Forscher darin überein, daß dieser Sauerstoffgehalt um so bedeutender ist, aus je größerer Tiefe die betreffenden Tiere stammen. Gegenüber Fischen derselben Species, welche an der Oberfläche des Wassers gefangen wurden, kann z. B. bei einem in großer Tiefe gefangenen Gadus callarias der Sauerstoffgehalt der Schwimmblasengase die fünffache Menge betragen. Ferner ist festgestellt, daß sich eine Vermehrung des Sauerstoffgehaltes in der Blase auch künst-

---

1) Bestimmungen des respiratorischen Quotienten am gesunden Menschen hat in neuerer Zeit E. Laves ausgeführt. Vgl. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 590.

2) Vgl. W. Weintraud und E. Laves, Ueber den respiratorischen Stoffwechsel im Diabetes mellitus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 617.

3) Vgl. Chr. Bohr, Ueber die Sekretion von Sauerstoff in der Schwimmblase der Fische, Compt. rend., Bd. 114, 1892, S. 1560 sowie „Ueber den sekretorischen Einfluß des Vagus auf die Gasveränderung in der Schwimmblase der Fische“, Journ. of Physiol., Bd. 15, 1894, S. 494.

lich erzeugen läßt, wenn man einen gewissen Druck auf das Wasser, worin der Fisch schwimmt, ausübt. Das Gas wird unter diesen Umständen, trotz des oft vorhandenen höheren Partiardruckes des Sauerstoffes in der Schwimmblase, aus dem Blute gegen das Blasenlumen secerniert. Die Diffusion kann hierbei durchaus keine Rolle spielen, wie namentlich Hüfner[1]) überzeugend bewiesen hat. Thatsächlich finden sich denn auch in der Schwimmblasenwand eigentümliche, von Johannes Müller entdeckte Gefäßanordnungen, welche anscheinend eine lokale Verlangsamung der Blutcirkulation bezwecken und wahrscheinlich zur Ausscheidung des Sauerstoffes in den Hohlraum dienen. Auch Beziehungen des Nervensystems zu dem Sekretionsvorgang sind nachgewiesen, da derselbe nach beiderseitiger Vagusdurchschneidung nicht mehr zustande kommt[2]).

Entleert man die Schwimmblase durch Absaugen mittels eines feinen Troikarts und setzt den Fisch wieder ins Wasser, so füllt sich das Organ allmählich wieder mit Gas, welches nach einer Reihe von Stunden, den oben mitgeteilten Befunden entsprechend, um so mehr Sauerstoff enthält, unter je höherem Druck das Wasser sich befindet.

Man könnte daran denken, daß die eigentümliche, vom Druck abhängige Zusammensetzung der Schwimmblasengase eine regulatorische Einrichtung ist, welche einfach den Zweck habe, die Tiere in großen Tiefen, wo Sauerstoffmangel herrsche, mit diesem Gase zu versorgen.

Indessen steht einer solchen Annahme die Thatsache entgegen, daß auch in den größten Meerestiefen genau ebenso viel Sauerstoff und Stickstoff gelöst ist, als das Wasser bei der ihm in der Tiefe eigenen Temperatur und unter dem an der Oberfläche herrschenden Druck aus der Luft aufzunehmen imstande ist[3]).

Bei manchen Süßwasserfischen, wie z. B. dem Flußbarsch (Lucioperca sandra), läßt sich eine Gasveränderung in der Schwimmblase nicht erkennen, gleichviel ob die Tiere an der Oberfläche gefangen wurden oder aus großen Tiefen stammen, wie sie im Bodensee vorkommen[4]). Beim Kilch (Coregonus acronius), einem Tiefseefisch, welcher sich im Schlamme zu vergraben pflegt, fand Hüfner in der Schwimmblase zuweilen fast reinen Stickstoff, dem in anderen Fällen nur sehr geringe Mengen von Sauerstoff beigemischt waren.

---

1) G. Hüfner, Zur physikalischen Chemie der Schwimmblasengase, Du Bois' Arch., 1892, S. 54.

2) Chr. Bohr, a. a. O.

3) Vgl. O. Jacobsen, Jahresber. der Kommission z. Unters. d. deutsch. Meere f. 1872/1873, S. 46 sowie Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 167, 1873, S. 1. Tornöe, Ber. d. Norweg. Expedition 1876—1878, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 19, S. 401. O. Jacobsen und R. Neumeister, Die Ergebnisse der Untersuchungsfahrten S. M. Knbt. „Drache" in der Nordsee, Berlin (Mittler) 1886, S. 16.

4) Vgl. G. Hüfner, a. a. O.

Zweites Kapitel.

Die Lymphe.

Die Lymphe bildet sich aus den Bestandteilen des Blutplasmas und stellt die unmittelbare Ernährungsflüssigkeit der Gewebe vor. Denn die Blutkapillaren treten zum Zweck des Stoffaustausches nicht direkt an die Organe heran, sondern es befinden sich überall zwischen letzteren und der Blutbahn vom Bindegewebe gebildete und vielfach untereinander in Verbindung stehende feinste netzförmige Spalten, in welche hinein das Blutplasma aus den Kapillaren gelangt, bevor es die Gewebszellen erreichen kann.

Die einzigen Blutkapillaren, welche kein Lymphraum umgiebt, sind die Malpighi'schen Gefäßknäuel der Niere, von denen das salzhaltige Harnwasser direkt in die Bowman'schen Kapseln übertritt. Aber in diesen Nierenpartien handelt es sich nicht um den Uebertritt von Blutplasma in ein zu ernährendes Organ, sondern lediglich um den Austritt von überschüssigem Blutwasser in den Anfang der Harnkanälchen.

Während das zur Lymphe gewordene Blutplasma in den netzförmigen Bindegewebsräumen die Organe durchsetzt, nimmt es aus gewissen (lymphoïden) Bezirken des Bindegewebes reichlich Leukocyten auf, welche dann die Formelemente der Lymphe vorstellen.

Erst allmählich bilden sich aus den Bindegewebsspalten die sogenannten Lymphkapillaren, deren Lumen von plattenförmigen Bindegewebszellen umschlossen wird. Diese gehen dann in wirkliche Lymphgefäße mit selbständigen Wandungen über, die vielfach noch Lymphdrüsen durchspülen und sich dann mehr und mehr vereinigen, um schließlich dem Gebilde der oberen Hohlvene zuzustreben.

Aus den geschilderten anatomischen Verhältnissen ergiebt sich, daß sowohl sämtliche im Blute vorhandenen Nährstoffe mit Einschluß des Wassers die Lymphe passieren müssen, als auch, daß umgekehrt die Endprodukte des Stoffwechsels samt dem überschüssigen Wasser, welche aus den Zellen austreten, zunächst in die Lymphe gelangen, bevor sie dem Blute zugeführt werden. Die Lymphbestandteile sind also, wie diejenigen des Blutes, zweifacher Herkunft.

Es fragt sich nun, in welcher Weise der Uebertritt der Plasmabestandteile aus den Blutkapillaren in die Lymphbahnen zustande kommt.

Während man früher geneigt war, in diesem als „Transsudation“ bezeichneten Vorgang eine Art Filtration des Blutplasmas zu sehen, wonach die stetig fließende Lymphe in allen Organen gleichmäßig zusammengesetzt wäre, hat in neuerer Zeit Heidenhain[1]) auf die großen Bedenken einer solchen Annahme hingewiesen.

---

1) R. Heidenhain, Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung, Pflüger's Arch., Bd. 49, 1891, S. 216. Vgl. auch H. Hamburger, Untersuchungen über die Lymphbildung, insbesondere bei Muskelarbeit, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 12, 1894, S. 143. Dagegen haben E. Starling (Journ. of Physiol., Bd. 16, 1894, No. 3 u. 4 sowie Bd. 17, 1895, No. 1 u. 2), sowie W. Cohnstein, (Virchow's Arch., Bd. 135, 1894, S. 415 und Pflüger's Arch., Bd. 59, 1895, S. 350) die Filtrationstheorie noch

Zunächst konnte er, im Gegensatz zu früheren Forschern [1]), mit Sicherheit feststellen, daß bei der Betrachtung der Lymphbildung als Filtrationserscheinung und der hiermit verbundenen Vorstellung von einer überall gleichmäßigen Zusammensetzung dieser Flüssigkeit eine genügende Ernährung der meisten Gewebe nicht stattfinden kann.

Denn der Lymphstrom fließt viel zu träge, als daß er bei einheitlicher Zusammensetzung die specifischen Materialien, deren gewisse Organe zu ihrer Ernährung bedürfen, ihnen in ausreichender Menge zuführen könnte. Man wird vielmehr bei der Betrachtung dieser Verhältnisse zu der Annahme gedrängt, daß die Lymphe dem einen Organ verhältnismäßig viel Kalk, dem anderen reichlich Zucker, dem dritten viel Eiweiß, Fett u. s. f. zuführen muß, um den Bedürfnissen der verschiedenen Zellen gerecht zu werden.

Als Belege führt Heidenhain folgende Thatsachen an:

Die gesamte 24-stündige Milch einer Kuh enthält etwa 42,5 g Kalk. Der Gehalt der dem Ductus thoracicus entnommenen Lymphe an Kalk beträgt 0,18 g pro Mille. 42,5 g Kalk würden also durch 236000 ccm Lymphe aus dem Blute herausgeschafft werden müssen, um für die Drüsenzellen disponibel zu werden. Dieser Zahl gegenüber beträgt die höchste Lymphmenge, welche man aus dem Ductus thoracicus von Kühen erhielt, für 24 Stunden annähernd 42600 ccm. Davon stammt aber noch der bei weitem größte Teil aus den Eingeweiden des Unterleibes und sicher nur ein sehr kleiner Bruchteil aus den Milchdrüsen. Ganz ähnlich gestaltet sich die Berechnung für den Eiweißgehalt der Milch, sowohl bei der Kuh, als auch bei der Hündin [2]).

Hiernach wird offenbar von seiten der Blutkapillaren gegen die Milchdrüsen eine viel kalkreichere und erheblich eiweißreichere Flüssigkeit ausgeschieden, als die Gesamtlymphe vorstellt.

Ein weiteres Beispiel führt Bunge [3]) an:

Der menschliche Lymphstrom beträgt täglich etwa 4 Liter, wenn man die wohlberechtigte Annahme macht, daß beim Menschen die Lymphe nicht schneller fließt als beim Hunde. Da das Blut nur 0,1—0,2 Proz. Traubenzucker enthält, würden die 4 Liter filtrierten Blutplasmas im Laufe eines Tages den Geweben höchstens 8 g Zucker zuführen, womit der Bedarf aber lange nicht gedeckt ist. Denn thatsächlich werden im Laufe eines Tages oft 500—1000 g Zucker vom Darm aus ins Blut aufgenommen, welche durch die Kapillarwandungen in die Gewebe übertreten. Hiernach muß eine verhältnismäßig konzentrierte Zuckerlösung durch die Kapillaren in diejenigen Gewebe befördert werden, wo ein lebhafter Verbrauch des Zuckers als Kraftquelle statthat, wie in den Muskeln, oder wo eine Aufspeicherung von Glykogen sich vollzieht, wie dies in der Leber der Fall ist.

Aehnlich wie in den Muskeln und Milchdrüsen gestalten sich die Verhältnisse in den Nieren. Es müßten dort nach einer Berech-

---

einmal zu retten versucht. Vgl. hiergegen die Bemerkungen von Heidenhain, Pflüger's Arch., Bd. 56, 1894, S. 632.

1) Die betreffende Litteratur und ihre Besprechung findet sich bei Heidenhain, a. a. O.

2) Vgl. hierüber auch G. Bunge, Internationaler Physiologenkongreß zu Basel, 1889 sowie dessen Lehrbuch der physiol. Chem., 1894, S. 229.

3) G. Bunge, a. a. O.

nung von HEIDENHAIN nicht weniger als 340 Liter Lymphe durch Filtration gebildet werden, um den Harnkanälchen den 24stündigen Harnstoff zuzuführen.

Spritzt man ferner einem Tiere Traubenzucker ins Blut, so verschwindet der Ueberschuß desselben schnell aus dem Blute, indem er durch die Nieren eliminiert wird (vgl. Teil I, S. 250). Unterbindet man aber vor der Injektion die Ureteren oder noch besser die Nierengefäße, so tritt der eingespritzte Zucker in die Lymphe über, welche hiernach stets einen erheblich höheren Zuckergehalt aufweist als das Blut [1]). Ebenso wie Zucker verhalten sich Harnstoff und ins Blut gespritzte Salze, sowie ferner die Verdauungsprodukte der Eiweißstoffe, die Albumosen und Peptone (vgl. Teil I, S. 250). Diese Thatsache ist nicht nur mit der Annahme einer Filtration, sondern auch mit der einer Diffusion des Zuckers, woran man denken könnte, aus dem Blut in die Lymphe unvereinbar. Denn die Diffusion durch die Kapillarwand müßte ja in demselben Augenblick aufhören, wo der Prozentgehalt des Blutes und der Lymphe an Zucker oder den übrigen genannten Stoffen gleich geworden ist.

Endlich läßt die Beobachtung [2]), daß der Lymphstrom und die Menge seiner Trockensubstanz sogleich und unter allen Umständen erheblich gesteigert wird, wenn man wäßrige Extrakte aus Krebsmuskeln, Blut- und Pferdeegeln, Auszüge aus verschiedenen Organen von Säugetieren, oder aber Pepton-, Albumosen- sowie Eieralbuminlösungen [3]) auch in sehr geringer Menge ins Blut spritzt, eine rein physikalische Erklärung der Lymphbildung nicht zu. Es macht vielmehr den Eindruck, daß diese als „Lymphagoga" zu bezeichnenden Stoffe auf die lymphbereitenden Apparate einen specifischen Reiz auszuüben imstande seien.

Aus allen diesen Beobachtungen und Versuchen scheint somit hervorzugehen, daß den Epithelien der Blutkapillaren, ähnlich wie dies für die Drüsenzellen zutrifft, eine Art Sekretionsfähigkeit eigen ist, so daß sie einem jeden Organe als „Lymphe" eine Flüssigkeit von besonderer Zusammensetzung zuströmen lassen, welche den Bedürfnissen der betreffenden Gewebszellen entspricht. Wahrscheinlich werden aber auch umgekehrt die Endprodukte des Stoffwechsels, wenigstens größtenteils, von den Epithelien der Blutkapillaren aus den Lymphräumen direkt in das Blut befördert, so daß dieselben nicht erst durch den vereinigten Lymphstrom des Ductus thoracicus den Venen zugeführt zu werden brauchen.

Die besprochenen Verhältnisse lassen erwarten, daß die Lymphe der verschiedenen Organe wenigstens quantitativ eine verschiedene Zusammensetzung zeigt. Indessen liegen in dieser Beziehung vergleichende Untersuchungen, abgesehen von der bereits besprochenen Cerebrospinalflüssigkeit (vgl. S. 73) und dem Inhalt der vorderen

1) HEIDENHAIN, Centralbl. f. Physiol., 12. Oktbr. 1889 sowie a. a. O., Separatabdr. S. 62. Vgl. auch F. WEYNERT, Verteilung des dem Blute zugeführten Zuckers auf einige Körpersäfte, Inaug.-Dissert., Dorpat 1890.

2) HEIDENHAIN, a. a. O. S. 31—50.

3) Ebenso wirken filtrierte Bakterienkulturen. Vgl. G. GÄRTNER und F. ROEMER, Ueber die Einwirkung von Bakterienkulturen auf den Lymphstrom, Wiener mediz. Blätter, 1891, No. 42.

Augenkammer (vgl. S. 81) sowie des Pericards nicht vor. Es sind vielmehr meist nur Analysen der Gesamtlymphe ausgeführt worden, welche meist dem Ductus thoracicus oder größeren Lymphstämmen entnommen wurde.

Im allgemeinen hat sich hierbei ergeben, daß die Bestandteile der Gesamtlymphe qualitativ von denen des Blutplasmas in keiner Weise abweichen [1]). Ebenso ist auch quantitativ nur insofern ein deutlicher Unterschied gegenüber dem Blutplasma zu konstatieren, als die Lymphe durchweg sehr viel weniger Eiweiß enthält als das Blutplasma. Häufig zeigt ferner der Fettgehalt bedeutende Differenzen. Alle übrigen Bestandteile dagegen, wie Zucker, Lecithine, Cholestearine, Laktate, die anorganischen Salze und die stickstoffhaltigen Endprodukte des Stoffwechsels stimmen mit den Bestandteilen des Blutplasmas fast überein. Es resultiert also bei der Vereinigung der verschieden zusammengesetzten Lymphflüssigkeiten, aus denen die einzelnen Organe ihre specifischen Nährmaterialien aufgenommen haben, eine dem Blutplasma wieder sehr ähnlich zusammengesetzte Mischung.

Die Menge der Lymphe, welche beim Hunde aus dem Ductus thoracicus ausfließt, hat Heidenhain [2]) im Mittel auf 0,44 ccm für je 10 Minuten und 1 Kilo Körpergewicht bestimmt, woraus sich bei einem 10 Kilo schweren Tiere die täglich ins Blut zurückströmende Lymphmenge auf etwa 600 ccm berechnet.

Der Lymphstrom kann recht erheblich beschleunigt und somit auch die Quantität der gebildeten Gesamtlymphe vergrößert werden durch forcierte aktive und passive Muskelbewegungen [3]), wobei der Blutdruck nachweislich nicht im geringsten anzusteigen braucht.

Die Ursache dieser Erscheinung bilden offenbar gewisse bei der Muskelkontraktion entstehende Stoffwechselprodukte, welche in gleicher Weise, wie dies oben von den Extrakten der Krebsmuskeln berichtet wurde, durch direkte Reizung der Kapillarendothelien als Lymphagoga wirken [4]).

Der Prozentgehalt der Gesamtlymphe an Eiweiß ist durchaus kein konstanter. Die relative Menge der Proteïnstoffe wechselt vielmehr sowohl bei den verschiedenen Tieren, als auch bei demselben Individuum je nach den äußeren Verhältnissen [5]).

So steigern zwar forcierte Muskelbewegungen die Stärke des Lymphstroms, dagegen nimmt hierbei der Gehalt desselben an Eiweißstoffen ein wenig ab. In diesem Sinne ist wohl auch der etwas geringere Eiweißgehalt der Taglymphe gegenüber der Nachtlymphe zu erklären. Ebenso wird die Lymphe eiweißärmer bei der Herabsetzung des allgemeinen Stoffwechsels. Dagegen scheint das Verhältnis zwischen den in der

---

1) Auch Ptyalin ist, wie im Blutplasma, so auch in der Lymphe vorhanden. Vgl. J. Munk und Rosenstein, Virchow's Arch., Bd. 123, 1891, S. 230 u. 484. Manfred Bial, Pflüger's Arch., Bd. 52, 1892, S. 137 und F. Röhmann, ebendas., S. 157.

2) Heidenhain, a. a. O. S. 7 u. 8.

3) Paschutin, Ueber die Absonderung der Lymphe im Arme des Hundes, Sitzungsber. d. Sächs. Ges. d. Wissensch., Febr. 1873. K. Lesser, ebendas., 1878, S. 22. Heidenhain, a. a. O. S. 9. H. Hamburger, a. a. O.

4) Hamburger, a. a. O. S. 175.

5) Hamburger, a. a. O. S. 175—178.

Lymphe vorhandenen Globulinen und dem Albumin konstant und unter allen Umständen das nämliche zu sein, wie in dem betreffenden Blutplasma [1]).

Die menschliche Lymphe dürfte etwa 3,7—5,5 Proz. Eiweiß enthalten. Beim Hunde hat man annähernd ebenso viel gefunden, weniger bei Rindern [2]).

Infolge ihres geringeren Eiweißgehaltes gerinnt die Lymphe erheblich langsamer, und ihr Gerinnsel ist weniger fest als das des Blutplasmas. Durch Injektion von Peptonen [3]), Albumosen oder Krebsmuskelextrakt [4]) in das Gefäßsystem wird die Gerinnbarkeit der Lymphe, gleich der des Blutes, aufgehoben, was sich aus dem oben erwähnten Uebertritt dieser Stoffe in die Lymphbahn leicht erklärt.

Der Fettgehalt der aus dem Ductus thoracicus ausfließenden Lymphe wechselt ebenfalls und kann sehr erheblich ansteigen nach der Aufnahme von fettreicher Nahrung. Denn unter diesen Umständen mischt sich der Gesamtlymphe das resorbierte Fett des Chylus bei, welcher zwar in seiner Zusammensetzung im nüchternen Zustande von der übrigen Lymphe in keiner Weise abweicht, dagegen nach Fettgenuß durch die in ihm fein emulgierten Fettmengen als milchig getrübte Flüssigkeit erscheint.

Menschliche Lymphe ist wiederholt analysiert worden. Als Beispiel mag hier die in neuerer Zeit von Munk und Rosenstein [5]) ausgeführte Untersuchung einer Lymphe mitgeteilt werden, welche aus einer Fistel am Oberschenkel gewonnen wurde. Die Flüssigkeit enthielt:

Feste Stoffe [6])	3,7 —5,5	Proz.
Eiweiß	3,4 —4,1	„
In Aether lösliche Verbindungen	0,06—0,13	„
Zucker	0,1	„
Salze	0,8 —0,9	„
Chlornatrium	0,55—0,58	„
Natriumkarbonat	0,24	„

Geringe Mengen von Kali, etwa $^1/_{30}$ des Natrongehaltes.

---

1) Vgl. Gaetano Salvioli, Die gerinnbaren Eiweißstoffe im Blutserum und in der Lymphe des Hundes, Du Bois' Arch., 1881, S. 269, sowie F. Hoffmann, Globulinbestimmungen in Ascitesflüssigkeiten, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 16, 1882, S. 133. J. Pigeaut, Ueber die Eiweißstoffe der serösen Flüssigkeiten, Inaug.-Dissert., Leiden 1886 (Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 16, 1886, S. 474).

2) Vgl. Heidenhain, a. a. O. S. 6 u. 7.

3) Vgl. Fano, Das Verhalten des Peptons gegen Blut und Lymphe, Du Bois Arch., 1881, S. 277.

4) Heidenhain, a. a. O. S. 34 und 36.

5) J. Munk und Rosenstein, Ueber Darmresorption, nach Beobachtungen an einer Lymph(Chylus)-Fistel beim Menschen, Du Bois Arch., 1890, S. 376 sowie Virchows Arch., Bd. 123, 1891, S. 230 und 484. Eine Reihe älterer Analysen anscheinend normaler Lymphe (Chylus) vom Menschen sowie vom Hunde hat G. Bunge in seinem Lehrbuch der physiolog. Chemie, 1894, S. 233, zusammengestellt. Ueber die Zusammensetzung der embryonalen Lymphe vgl. K. Raske, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 338.

6) Auch D. Noël Paton fand in der menschlichen Lymphe, welche

Nach Fettgenuß gewann die sonst gelblich-opalisierende Lymphe im Verlaufe von 3 Stunden das Aussehen einer weißen Milch und enthielt nunmehr im Maximum 4,5 Proz. Fett.

Die Menge der Lymphe betrug während der Verdauung stündlich 150 g, was mit Berücksichtigung des Körpergewichts den oben angegebenen Verhältnissen beim Hunde annähernd entsprechen dürfte.

Der Partiardruck der Kohlensäure in der Gesamtlymphe ist bemerkenswerterweise geringer als im venösen Blute [1]). Diese Thatsache spricht indessen keineswegs gegen die Diffusionstheorie der Atmung, sondern deutet nur darauf hin, daß ein Teil der Kohlensäure, gleich anderen Endprodukten des Stoffwechsels, durch die sekretorische Thätigkeit der Kapillarwandungen direkt aus den feinsten Lymphwegen in das Blut befördert wird und somit nicht in die großen Lymphgefäße gelangt. Sauerstoff findet sich in der Lymphe nicht oder doch nur in Spuren.

Lymphe enthalten auch die serösen Höhlen, wie die Pleura und die Bauchhöhle, welche durch die sogenannten Stomata mit dem übrigen Lymphgefäßsystem in Verbindung stehen. Doch sind die Mengen dieser Höhlenlymphe unter physiologischen Verhältnissen so gering, daß sie einer Untersuchung nicht zugänglich sind. Nur der Inhalt des Pericards liefert für die Analyse genügende Mengen von Lymphe, deren Zusammensetzung von den oben mitgeteilten, für die Gesamtlymphe geltenden Werten nur in Bezug auf den etwas verminderten Eiweißgehalt abzuweichen scheint. Bei einem Trockenrückstand von 3,75—4,5 Proz. hat man darin 2,28—2,55 Proz. Eiweißstoffe gefunden [2]).

Zur Lymphe müssen auch der Inhalt der Hirnventrikel, sowie der vorderen Augenkammer gerechnet werden. Diese bereits früher besprochenen Flüssigkeiten weichen in ihrer Zusammensetzung von der Gesamtlymphe sehr erheblich ab, was aus den specifischen Funktionen der ihnen zur Ernährung überwiesenen Organe leicht zu verstehen ist.

Kommt es unter pathologischen Verhältnissen zu einer Stauung der Lymphe, so kann die Zusammensetzung dieser Flüssigkeit namentlich quantitativ erheblich von der Norm abweichen, wiewohl dies durchaus nicht immer der Fall zu sein braucht [3]), während qualitative Veränderungen seltener sind.

---

aus dem bei einer Operation verletzten Ductus thoracicus ausströmte, 4,1—5,6 Proz. fester Stoffe. Vgl. Noël Paton, Beobachtungen über die Zusammensetzung und den Strom des Chylus aus dem Ductus thoracicus beim Menschen, Journ. of Physiol., Bd. 11, 1890, S. 109.

1) Vgl. G. Strassburg, Pflüger's Arch., Bd. 6, 1872, S. 65, sowie J. Gaule, Du Bois Arch., 1878, S. 474.

2) Vgl. Wachsmuth, Virchow's Archiv, Bd. 7, 1855, S. 334. v. Gorup-Besanez, Lehrbuch d. physiol. Chem., 1874, S. 415, Hoppe-Seyler, Physiol. Chem., 1881, S. 605.

3) Vgl. C. Preusse, Ueber den Inhalt einer Lymphcyste, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 282. R. v. Zeyneck und E. Ludwig, Untersuchung des Inhalts zweier Lymphcysten, ebendas., Bd. 20, 1895, S. 467.

Quantitativ ist eine mehr oder weniger ausgesprochene Zunahme des Eiweiß- und namentlich auch des Fettgehaltes oft zu konstatieren, wogegen andererseits bisweilen eine Abnahme des Zuckers festgestellt wurde [1]), der sogar ganz verschwinden kann [2]). Indessen kommt unter gewissen, gleich zu nennenden Umständen auch eine erhebliche Abnahme der gesamten festen Stoffe und namentlich der Eiweißkörper vor.

Lymphcysten [3]) sind ziemlich seltene Erscheinungen. Dagegen ist die Vermehrung des Inhaltes der serösen Höhlen unter pathologischen Verhältnissen sehr häufig, sei dies nun eine Folge von Entzündungen (Exsudate) oder von cirkulatorischen Stauungszuständen (Transsudate).

In der Lymphe von Exsudaten finden sich reichliche Mengen von Leukocyten, welche bei starker Diapedese so zunehmen können, daß die betreffenden Flüssigkeiten einen mehr oder weniger eiterigen Charakter annehmen.

Die durch Stauung entstandenen lymphatischen Flüssigkeiten dagegen sind arm an Formelementen, welche sogar, wie oft in der Hydropericardial- und Hydroceleflüssigkeit, ganz fehlen können. Hieraus erklärt sich die meist ausgesprochene Unfähigkeit dieser Transsudate, Fibringerinnung entstehen zu lassen, welche dagegen sofort eintritt, wenn man einige Leukocyten oder etwas Blut hinzufügt (vgl. S. 174).

Die Transsudate zeigen oft, namentlich bei Hydrämie, einen auffallend geringeren Gehalt an Trockensubstanz und Eiweiß als die normale Lymphe [4]). Bemerkenswert ist ferner das in ihnen fast regelmäßige Vorkommen von verschiedenen Mukoïdsubstanzen [5]). Bisweilen sind darin auch Nukleoalbumine [6]) sowie Allantoïn [7]) gefunden worden.

Eine starke Vermehrung der festen Stoffe bis auf 10 Proz. sowie der Eiweißkörper bis auf 7 Proz. ist einigemale in angestauten

---

1) R. v. Zeyneck und E. Ludwig, a. a. O. S. 467.

2) G. Mya und B. Graziadei, Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 20, 1890, S. 423.

3) Vgl. C. Preusse a. a. O, sowie R. v. Zeyneck, a. a. O.

4) Vgl. die Tabelle bei Bunge, a. a. O. S. 234, sowie besonders J. Runeberg, Klinische Studien über Transsudationsprozesse im Organismus, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 35, 1884, S. 266. O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 217, 219 und 223. L. Paijkull, Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 22, 1892, S. 558. Einen sehr geringen Trockenrückstand und Eiweißgehalt fanden ferner V. Hensen und C. Dänhardt in der aus einer Fistel am Oberschenkel stammenden Lymphe eines Mannes, bei welchem ein Ascites bestand. Vgl. Virchow's Arch., Bd. 37, 1866, S. 55.

5) O. Hammarsten, Ueber das Vorkommen von Mukoïdsubstanzen in Ascitesflüssigkeiten, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 202. Hier findet sich die ältere Litteratur.

6) L. Paijkull, a. a. O.

7) R. Moscatelli, Beiträge über den Zucker- und Allantoïngehalt im Harn und in der Ascitesflüssigkeit bei Lebercirrhose, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 203.

fettreichen Pericardial-[1]), Pleura- und Ascitesflüssigkeiten[2]) nachgewiesen worden, welche infolge der Zerreißung von Lymphgefäßen mit folgendem Austritt von Chylus in die serösen Höhlen sich gebildet hatten.

Anhangsweise soll hier die Zusammensetzung der Synovia mitgeteilt werden, wiewohl dieselbe eigentlich nicht zu den lymphatischen Flüssigkeiten gehört, sondern vielmehr das specifische Absonderungsprodukt der Synovialmembran vorstellt.

Die ziemlich stark alkalische, etwas fadenziehende und honiggelbe Flüssigkeit mit einem Wassergehalt von 93 Proz. erstarrt beim Erhitzen zu einem weißen Gerinnsel. Dem entsprechend enthält sie über 5 Proz. Proteïnstoffe. Unter diesen befindet sich (in einer Menge von 0,37 Proz. der Synovia) eine durch verdünnte Essigsäure fällbare schleimige Substanz, welche weder zu den Nukleoalbuminen gehört, da sie phosphorfrei ist, noch zu den Mucinen oder Mukoïden gestellt werden kann, weil sie nicht, wie diese, beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren eine reduzierende Substanz liefert. SALKOWSKY[3]) hat daher diesen eigentümlichen Stoff als „Synovin" bezeichnet. Die übrigen Bestandteile der Synovia sind diejenigen der Lymphe und bieten nichts Bemerkenswertes. Ob die Synovia in ihrer Zusammensetzung, namentlich in Bezug auf den Wassergehalt, wechselt, ist nicht genügend untersucht.

Der Inhalt eines Ganglions, welches mit keiner Gelenkhöhle kommunizierte, ist von HAMMARSTEN[4]) analysiert worden. Die Masse bestand aus einer stark alkalisch reagierenden, fast zellfreien, grauweißen Gallerte, welche sich beim Zusatz von Wasser langsam zu einer fadenziehenden, beim Kochen nicht gerinnenden Flüssigkeit auflöste. Dieselbe enthält im wesentlichen nur ein dem Pseudomucin in jeder Beziehung sehr nahestehendes Mukoïd.

Drittes Kapitel.

Das „Blut" der wirbellosen Tiere.

Die ernährenden Körperflüssigkeiten der wirbellosen Tiere sind sehr verschiedener Natur.

Bei den niedrigsten im Meere oder Süßwasser lebenden Tierformen, wie den Protozoën und Cölenteraten, dringt das Wasser bis an die Gewebszellen heran, welche somit, ohne Vermittelung einer besonderen Flüssigkeit, die zur Ernährung erforderlichen Materialien

---

1) K. HASEBROEK, Analyse einer chylösen pericardialen Flüssigkeit (Chylopericardium), Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 289.

2) QUINCKE, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 16, 1875, S. 121.

3) Vgl. E. SALKOWSKI, Zur Kenntnis der Synovia, insbesondere des mucinähnlichen Körpers derselben, Virchow's Arch., Bd. 131, 1893, S. 304. Vgl. auch HOPPE-SEYLER, Physiolog. Chem., 1881, S. 263.

4) Vgl. O. HAMMARSTEN, Untersuchung des Inhaltes eines Ganglions, Jahresber. f. Tierchem., Bd. 22, 1892, S. 561.

sowie den Sauerstoff direkt aus der sie umgebenden Flüssigkeit aufnehmen.

Bei den Echinodermen scheint der Transport der Nährstoffe innerhalb ihres sogenannten „Ambulakral“- oder Wassergefäßsystems durch zahlreiche, in dem ernährenden Wasserstrom schwimmende, verschieden gefärbte, amöboide Zellen vermittelt zu werden. Die Flüssigkeit, welche die Gefäße erfüllt, ist vorwiegend wäßriger Natur und enthält nur äußerst wenig Eiweiß, so daß man sie wohl auch als „Hydrolymphe“ bezeichnet hat.

Die Würmer, Mollusken und Arthropoden dagegen bergen in ihren Gefäßen eine meist stark eiweißhaltige, dem Blut- oder Lymphplasma der höheren Tiere entsprechende Flüssigkeit, die deutliche Fibringerinnung zeigt und Hämolymphe“ genannt wird, da sie als allgemeine Ernährungsflüssigkeit die Funktionen von Blut und Lymphe zugleich versieht.

Von morphologischen Elementen finden sich in der Hämolymphe stets Leukocyten, während rote Blutkörperchen, welche denen der Wirbeltiere entsprechen, nur bei wenigen Würmern anzutreffen sind.

Trotzdem erscheint die Hämolymphe bei den wenigsten Wirbellosen ganz farblos. Dieselbe enthält bei einem Mangel an roten Blutkörperchen als Ersatz hierfür oft freies Oxyhämoglobin gelöst, was namentlich bei vielen Würmern [1]), speciell bei zahlreichen Chaetopoden, Gephyreen, Nemertinen und Hirudineen, ferner bei einzelnen Lamellibranchiaten (Solen, Arca), bei Gastropoden (Planorbis) und bei gewissen Crustaceen (Daphnia, Apus, Cypris etc.) der Fall ist.

Das Oxyhämoglobin besitzt hier, wie in den Blutkörperchen der Wirbeltiere, zweifellos respiratorische Funktionen.

Bei anderen Wirbellosen wird das Oxyhämoglobin in der Hämolymphe durch violette bis purpurrote Farbstoffe ersetzt, welche durch ihr Verhalten gegen sauerstoffentziehende Mittel, wie Schwefelammonium sich zweifellos als respiratorische Pigmente zu erkennen geben. Krukenberg [2]) hat diese Substanzen als „Floridine“ zusammengefaßt und zählt zu ihnen das sogenannte Hämoërythrin [3]) gewisser Gephyreen, das purpurfarbene Pigment aus der Hämolymphe von Bugula avicularia, den kirschroten Farbstoff von Reniera purpurea und das rosenrote Pigment der Hircinia variabilis sowie einiger Spongien- und Reniera-Arten.

Sehr merkwürdig ist endlich die Thatsache, daß gewisse Arthropoden und Mollusken, namentlich Cancer, Homarus, Carcinus, Maja, Scorpio, Limulus, Helix, Murex, Octopus, Eledone, Sepia, Loligo, Ostrea und einige andere, eine blau erscheinende Hämolymphe besitzen [4]), in welcher ein eiweißartiger Farbstoff gelöst ist, welcher in seinen Funktionen dem Oxyhämoglobin zu entsprechen scheint, nur daß bei ihm das Eisen durch Kupfer ersetzt ist.

Dieses als Oxyhämocyanin bezeichnete Pigment, dessen

---

1) Vgl. Ray-Lankester, Pflügers Arch., Bd. 4, 1871, S. 315.

2) Krukenberg, Vergleichend-physiologische Studien, II. Reihe, 3 Abteil., 1882, S. 22–40.

3) Vgl. Schwalbe, Zur Histologie wirbelloser Tiere, Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 5, 1869, S. 248.

4) Ermann 1817 u. Carus 1824.

Kupfergehalt zuerst Harless[1]) erkannte, ist in neuerer Zeit besonders von Frédéricq[2]) und von Krukenberg[3]) untersucht worden.

Durch einen Kohlensäurestrom, durch verdünnte Essigsäure oder durch Dialyse wird das Oxyhämocyanin aus der Hämolymphe der betreffenden Tiere, wenigstens teilweise, gefällt, um sich in kochsalzhaltigem Wasser wieder zu lösen. Auch im übrigen, namentlich in Bezug auf seine Ausscheidung bei der Sättigung der Lösung mit Chlornatrium oder Magnesiumsulfat, verhält sich der kupferhaltige Farbstoff wie ein Globulin. Er gerinnt bei etwa 68—69° C.

Durch Schwefelammonium oder andere Reduktionsmittel sowie im Vakuum läßt sich das indigblaue Oxyhämocyanin vollkommen entfärben, indem ihm der respiratorische Sauerstoff entzogen und Hämocyanin gebildet wird, welches dann beim Schütteln mit Luft sehr leicht wieder in den blauen Farbstoff übergeht. Durch Einwirkung von Säuren zerfällt das Oxyhämocyanin in Eiweiß und in einen viel Kupfer enthaltenden Farbstoff, welcher dem Hämatin entspricht.

Specifische Absorptionserscheinungen zeigt weder das Oxyhämocyanin noch sein Reduktionsprodukt. Auch ist es nicht gelungen, das kupferhaltige Pigment in krystallinischer Form zu erhalten. Seine elementare Zusammensetzung ist noch unbekannt.

Neben den erwähnten respiratorischen Pigmenten sind in der Hämolymphe vielfach auch Lipochrome anzutreffen. Daß auch diese Farbstoffe sowie das grüne, von Lankester und Mac Munn beschriebene „Chlorokruorin“ einiger Chaetopoden respiratorische Funktion besitzen, ist zwar behauptet worden, scheint aber nach den Untersuchungen von Krukenberg[4]) durchaus unbegründet.

Die Hämolymphe der Insekten reagiert auffallenderweise schwach sauer. Sie enthält meist ein gelblich-grünes Pigment, welches nach Krukenberg zu den Lipochromen gehört. Dagegen kommen respiratorische Farbstoffe in der Insektenlymphe nicht vor. Solche sind auch bei den Insekten nicht erforderlich, da ihnen der Sauerstoff durch feinste Tracheen bis in die Gewebszellen hinein zugeführt wird (vgl. Teil I, S. 11).

Setzt man die dem Körper entnommene Hämolymphe der Insekten wenige Minuten der Luft aus, so gerinnt sie; hierbei wird die Oberfläche des Gerinnsels regelmäßig schwarz. Dieser Vorgang, den Krukenberg als „Melanose“ bezeichnet, scheint auf der Oxydation eines Eiweißstoffes zu beruhen. Besonders deutlich läßt sich diese

---

1) Harless, Ueber das blaue Blut einiger wirbellosen Tiere und dessen Kupfergehalt, Arch. f. Anat. und Physiol., 1846, S. 122 u. 1847, S. 48. Vgl. auch F. Genth, Ueber die Aschenbestandteile des Blutes von Limulus Cyclops, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 81, 1852, S. 135. Rabiteau u. Papillon, Compt. rend., Bd. 77, 1873, S. 135.

2) Frédéricq, Bull. de l'Acad. roy. de Belgique, N. F. Bd. 46, 1878, No. 11 sowie Bd. 47, 1879, No. 4.

3) Krukenberg, Vergleichend-physiolog. Studien, I. Reihe, 3 Abteil., 1880, S. 76.

4) Vgl. Krukenberg, Vergleichende Physiologie der Farbstoffe und der Farben, Heidelberg 1884, S. 100.

Erscheinung an der wenig gefärbten Lymphe der Insektenlarven beobachten [1]).

Die Sättigung der Lymphe mit Kochsalz oder schwefelsaurer Magnesia, der Zusatz von etwas Lauge sowie schnelles Erhitzen auf 50° C verhindert die Erscheinung der Melanose.

---

1) Vgl. besonders Frédéricq, Ueber das Blut der Insekten, Bull. de l'Acad. roy. de Belgique, 1881, No. 4. Krukenberg, Ueber die Hydrophiluslymphe, Verhandl. d. naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, N. F. Bd. 3, 1886, Heft 1 sowie „Zur Kenntnis der Serumfarbstoffe", Sitzungsber. d. Jenaer Ges. f. Mediz. u. Naturwissensch., 1885, Separatabdr., S. 13—16.

Achter Abschnitt.

Die Milch.

Das Sekret der Milchdrüsen, dessen Bedeutung als Nahrungsmittel des Kindes und der jungen Säugetiere hier nicht erörtert zu werden braucht, bildet zur Zeit der Laktation, welche bei der Frau sowie bei der Kuh etwa zehn Monate währt, eine bedeutende Ausgabe des weiblichen Organismus.

Die Größe der Milchsekretion ist in erster Linie von der Entwicklung der Milchdrüse abhängig. Daher wird es verständlich, daß verschiedene Individuen derselben Tierspecies auch ziemlich wechselnde Milchmengen produzieren. Viele Rinderrassen besitzen durch Züchtung hypertrophisch gewordene Milchdrüsen, welche auf dem Höhepunkt der Laktation, das heißt bald nach dem Kalben, täglich bis zu 24 Liter Milch liefern, deren Gewicht an festen Stoffen dasjenige der Milchdrüsen um das Zweieinhalbfache übertrifft. Dagegen produzieren Frauen in derselben Zeit höchstens 1,5 Liter, Ziegen und Schafe etwa 1 Liter Milch. Mit dem Schwinden der Laktation und der damit verbundenen Rückbildung der Milchdrüse nimmt auch die Menge der Milch mehr und mehr ab.

Im höheren Alter erreicht die Ausbildung der Milchdrüsen keinen so hohen Grad, wie in der Jugend. Dies macht sich nicht nur durch die geringere Menge der Milch, sondern auch durch die Abnahme ihrer Trockensubstanz bemerkbar. So fand Struve [1]) in der Milch bei Frauen von 15—20 Jahren 13 Proz. Trockensubstanz, während diejenige 35—40-jähriger nur etwa 10,5 Proz. enthielt.

Außer von der Entwicklung der Milchdrüse wird die Milchquantität offenbar auch von der Ernährung beeinflußt. Besonders ist eine genügende Zufuhr von Eiweißstoffen zu einer ergiebigen Milchproduktion durchaus notwendig. Mangelhafte Eiweißfütterung führt aber nicht nur zu einer Verringerung der Quantität, sondern auch zum Absinken des Trockengehaltes der Milch, sowie speciell zu einer Verringerung ihrer relativen Fettmengen.

Die Milch ist eine undurchsichtige, visköse Flüssigkeit von weißgelblicher bis weißbläulicher Farbe, von eigentümlichem Geruch und mildem, süßlichem Geschmack.

---

1) H. Struve, Studien über Milch, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 27, 1883, S. 249.

Sie stellt keine vollkommene Lösung vor, sondern es sind in ihr reichliche Fettmengen emulgiert, welche mikroskopisch kleine Tröpfchen, die sogenannten Milch- oder Butterkügelchen, bilden. Letztere sind es namentlich, welche der Milch infolge der allseitigen Reflexion des Lichtes die weiße Farbe sowie die Undurchsichtigkeit verleihen.

Ein Teil der Butterkügelchen steigt beim Stehen der Milch, schneller noch beim Centrifugieren derselben in die Höhe und bildet eine mehr oder weniger dicke Schicht, den Rahm, welcher durch mechanisches Schlagen zu einer festweichen Masse, der Butter, zusammenfließt. Ein bedeutender Rest des Fettes bleibt jedoch unter allen Umständen emulgiert.

Daß die Fetttröpfchen der abgerahmten Milch beim Ansäuern der Flüssigkeit nicht zusammenfließen, wie dies für andere schwach alkalische Fettemulsionen zutrifft, wurde schon früher mitgeteilt (vgl. Teil I, S. 171). Die besondere Widerstandsfähigkeit der Milch als Fettemulsion wird ferner namentlich auch dadurch demonstriert, daß sich derselben das Fett durch Schütteln mit Aether nicht ohne weiteres entziehen läßt. Erst nach dem Zusatz von etwas Kalilauge, viel Eisessig oder nach der Ausfällung des Kaseïns durch Säuren oder Labferment geht das Milchfett in den Aether über.

Während man früher die Beständigkeit der Milch als Fettemulsion durch die Annahme zu erklären suchte, daß die Butterkügelchen von einer zarten Kaseïnhülle umgeben seien, wird diese Erscheinung neuerdings in anderer Weise aufgefaßt[1]). Hiernach soll sich um Fettkügelchen überhaupt, welche in Eiweißlösungen emulgiert sind, durch Molekularattraktion eine Albuminschicht bilden, die ein Zusammenfließen der Fetttropfen ausschließt und auch das Eindringen von Aether in das Fett völlig verhindert. Thatsächlich lassen sich durch Schütteln von beliebigen Eiweißlösungen mit Oelen Fettemulsionen herstellen, welche sich dem Aether gegenüber ganz ähnlich verhalten wie die Milch.

Außer den Butterkügelchen sind in der Milch reichliche Mengen von unlöslichem, gallertigem phosphorsauren Kalk suspendiert, welcher als ein Gemenge von Di- und Tricalciumphosphat zu betrachten ist[2]).

Filtriert man die Milch unter Luftdruckverminderung durch eine poröse Thonplatte[3]), so gewinnt man ein Filtrat, welches die gelösten Stoffe enthält, während die Butterkügelchen und das suspendierte Calciumphosphat auf dem Filter zurückbleiben. Außerdem aber geht auch der in der Milch vorhandene Kaseïnkalk nicht ins Filtrat über, sondern findet sich im Zustande einer dünnen Gallerte auf dem Filter, was dafür spricht, daß auch diese Substanz nicht im eigentlichen Sinne gelöst in der Milch vorhanden ist, sondern in einem eigentümlich gequollenen, eine Lösung vortäuschenden Zustande. Das von

---

1) Vergl. Soxhlet, Landwirtsch. Versuchsstationen, Bd. 19, 1876, S. 118.

2) F. Söldner, Die Salze der Milch und ihre Beziehungen zu dem Verhalten des Kaseïns, Inaug.-Diss., Erlangen 1888, S. 32.

3) Zahn, Pflüger's Arch., 1869, S. 598. Vgl. ferner Soxhlet, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 6, 1872, S. 39 u. 41. J. Lehmann, Ber. der Bayr. Akad. d. Wissensch., Juli 1877. F. Söldner, a. a. O. S. 29.

ungelösten Stoffen freie Thonzellenfiltrat wird häufig als „Milchserum“ bezeichnet.

Die Reaktion der Milch[1]) ist beim Weibe sowie bei den Pflanzenfressern, unabhängig von der Ernährungsweise, amphoter[2]), worunter man die Fähigkeit der Milch versteht, blaues Lackmuspapier zu röten und andererseits zugleich rotes Lackmuspapier zu bläuen. Ferner reagiert derartige Milch gegen Lakmoïd[3]) alkalisch, gegen Phenolphtaleïn dagegen sauer. Diese auffallende Eigenschaft soll durch die in der Milch vorhandene Kaseïnkalkverbindung im Verein mit einfach- und zweifachsauren Phosphaten veranlaßt werden[4]). Uebrigens besitzt die Frauenmilch gegen Lakmoïd eine erheblich größere Alkalescenz sowie gegen Phenolphtaleïn eine stärkere Acidität als die Kuhmilch. Die Milch der Fleischfresser dagegen reagiert deutlich sauer.

Das specifische Gewicht der Frauen-[5]) und Kuhmilch schwankt von 1,025—1,034 und ist namentlich auch vom Fettgehalt abhängig. Da die Fette leichter sind als Wasser, erklärt es sich, daß eine abgerahmte oder fettarme Milch ein höheres specifisches Gewicht besitzt als eine fettreiche.

Von den Eiweißstoffen der Milch ist der wichtigste das Kaseïn, ein Nukleoalbumin von stark saurem Charakter[6]), welches in der Milch als neutrale Kalkverbindung[7]) sich vorfindet.

Die Eigenschaften und die Reindarstellung des Kaseïns sind bereits früher ausführlich besprochen worden[8]). Hier mag nur noch einmal daran erinnert werden, daß der Kaseïnkalk beim Kochen der Milch unverändert bleibt, während das freie Kaseïn aus seiner löslichen Kalkverbindung als Niederschlag abgeschieden wird, sobald durch Zusatz von verdünnten Säuren oder aber auch durch die beim Stehen allmählich auftretende Milchsäuregärung (vgl. Teil I, S. 54 u. 60) freie Säuren in der Milch aufzutreten beginnen. Ganz anderer Art dagegen ist die Kaseïnfällung bei der enzymatischen Milchgerinnung durch das Labferment des Magensaftes (vgl. Teil I, S. 194).

---

1) G. Courant, Ueber die Reaktion der Kuh- und Frauenmilch, Inaug.-Diss., Bonn 1891, S. 14 sowie Pflüger's Arch., Bd. 50, 1891, S. 109.

2) Vgl. Soxhlet, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 6, 1872, S. 14. Heintz, ebendas., S. 374. G. Courant, a. a. O. J. Sebelien, Ueber die Reaktion der Kuhmilch, Jahresb. f. Tierchem., Bd. 22, 1892, S. 166.

3) Ueber die Darstellung des Lakmoïds vergl. M. Traub u. C. Hock, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 17, 1884, S. 2615.

4) F. Söldner, a. a. O., S. 15 u. ff. G. Courant, a. a. O. S. 35 u. 37.

5) Vergl. besonders P. Radenhausen, Die Frauenmilch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 16. Hier findet sich die ältere Litteratur. Ferner: Monti, Ueber einige Ergebnisse der Frauenmilchuntersuchung, Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 13, 1891, S. 1.

6) Vgl. besonders Hammarsten, Zur Kenntnis des Kaseïns und der Wirkung des Labferments, Festschrift, Upsala 1877 sowie Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 227. F. Söldner, Die Salze der Milch und ihre Beziehungen zu dem Verhalten des Kaseïns, Inaug.-Diss., Erlangen 1888, S. 5.

7) F. Söldner, a. a. O. S. 15.

8) Vgl. Teil I, S. 34—35, 41 u. 194—195.

Hierbei wird der Kaseïnkalk auch bei neutraler oder selbst schwach alkalischer Reaktion der Flüssigkeit in das albumosenartige Molkeneiweiß und in den zunächst ebenfalls löslichen Parakaseïnkalk gespalten, welch letzterer sich aber schnell mit den löslichen Kalksalzen der Milch zu dem unlöslichen „Käse" vereinigt.

Ferner ist zu erwähnen, daß sich der Kaseïnkalk nicht nur durch Magnesiumsulfat, sondern auch durch Kochsalz aus neutraler Lösung vollkommen aussalzen läßt.

Bei allen diesem Kaseïnfällungen werden die Butterkügelchen mechanisch und zwar quantitativ mit niedergerissen, so daß sich das Milchfett vollkommen aus den Kaseïnniederschlägen mittels Aether extrahieren läßt.

Das durch wiederholtes Fällen mit Essigsäure, nachfolgendes Auflösen in sehr verdünnter Natronlauge und schließliches Auswaschen mit Alkohol und Aether aus Kuhmilch rein dargestellte Kaseïn hat nach zahlreichen, von HAMMARSTEN [1]) ausgeführten Analysen die Zusammensetzung:

C 52,96 Proz.; H 7,05 Proz.; N 15,65 Proz.; S 0,75 Proz.;
P 0,84 Proz.; O 22,78 Proz.

Die aus der Milch verschiedener Tiere dargestellten Kaseïne scheinen nicht identisch zu sein [2]). Wenigstens ist dies von dem Frauenmilchkaseïn gegenüber demjenigen aus der Kuhmilch festgestellt.

Hierbei soll von der schon lange bekannten Thatsache abgesehen werden, daß die Frauenmilch bei der Labgerinnung des Kaseïns ein gallertiges und viel lockereres Gerinnsel bildet als die Kuhmilch [3]). Denn diese Gerinnungsunterschiede bilden nach den Ausführungen von SOXHLET [4]) keine ausreichende Veranlassung, um eine chemische Verschiedenheit beider Kaseïnarten anzunehmen. Die Derbheit und Dichte des durch das Labferment abgeschiedenen Gerinnsels wird nämlich gesteigert durch eine höhere Konzentration der Kaseïnlösung [5]), ferner durch einen vermehrten Gehalt der Milch an löslichen Kalksalzen [6]) und endlich durch eine stärkere Acidität der Flüssigkeit [5]). Da nun die Kuhmilch etwa doppelt so viel Kaseïn, sechsmal so viel Kalk und etwa dreimal so viel sauer reagierende Phosphate besitzt als die Frauenmilch [7]), so ist es kein Wunder, daß in der letzteren ein feinflockiges und schwammiges, in der Kuhmilch dagegen ein

---

1) O. HAMMARSTEN, Zur Frage, ob das Kaseïn ein einheitlicher Stoff sei, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 269 sowie „Ueber den Gehalt des Kaseïns an Schwefel", ebendas., Bd. 9, 1885, S. 296.

2) Vergl. A. LANGGAARD, Vergleichende Untersuchungen über Frauen-, Kuh- und Stutenmilch, Virchow's Arch., Bd. 65, 1875, S. 6.

3) LEHMANN, Lehrbuch d. physiologischen Chemie, 1850, I, S. 387 u. II, S. 334.

4) Vgl. F. SOXHLET, Die chemischen Unterschiede zwischen Kuh- und Frauenmilch und die Mittel zu ihrer Ausgleichung, Münchener med. Wochenschr., Bd. 40, 1893, No. 4.

5) Vgl. G. COURANT, Ueber die Reaktion der Kuh- und Frauenmilch, Inaug.-Diss., Bonn 1891, S. 39.

6) Vergl. A. DOGIEL, Einiges über die Eiweißkörper der Frauen- und Kuhmilch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 605.

7) G. COURANT, a. a. O. S. 38 u. 39.

zusammenhängendes und lederartiges Gerinnsel entsteht. Durch Verdünnen mit Wasser, passenden Zusatz von Ammoniumoxalat und entsprechende Neutralisation kann man die Kuhmilch so verändern, daß sie gleich der Frauenmilch gerinnt.

Die Verschiedenheit des Frauen- und Kuhkaseïns giebt sich dagegen deutlich in den abweichenden Löslichkeitsverhältnissen beider Stoffe zu erkennen [1]), indem das erstere sowohl von Laugen und Essigsäure [2]), als auch von Wasser erheblich leichter aufgenommen wird als das Kuhkaseïn. Auch in verdünntem Alkohol ist das Frauenkaseïn nicht ganz unlöslich. Ferner entsteht aus demselben bei der Magenverdauung nur vorübergehend ein spärlicher Nukleïnniederschlag, welcher nach einem Tage vollkommen gelöst ist, während vom Kuhkaseïn unter den gleichen Verhältnissen zur selben Zeit noch ein voluminöser Bodensatz zu bemerken ist.

Das Kaseïn der Frauenmilch hat Wróblewski [3]) unter der Leitung von Drechsel analysiert und dasselbe zu diesem Zweck rein dargestellt, was sich durch Aussalzen des Kaseïnkalks mittels Ammoniumsulfat, Auswaschen des Niederschlages mit einer 30-proz. Lösung des Salzes, Auflösen in Wasser, Entfernung des Fettes durch Centrifugieren, Schütteln mit Aether, Ausdialysieren der Salze und wiederholte Fällung mit Essigsäure mit folgender Auflösung in sehr verdünnter Natronlauge erreichen läßt. Das gewaschene sowie durch Alkohol und Aether entwässerte und getrocknete Kaseïn der Frauenmilch enthält:

C 52,24 Proz.; H 7,32 Proz.; N 14,97 Proz.; S 1,11 Proz.;
P 0,68 Proz.; O 23,66 Proz.

Diesen Zahlen kommen die älteren Analysen von Makris [4]) sehr nahe. Es scheint somit auch die elementare Zusammensetzung, besonders der abweichende Schwefelgehalt [5]) für eine Verschiedenheit des Frauen- und Kuhkaseïns zu sprechen.

Außer dem Kaseïn sind in viel geringerer Menge noch andere Eiweißstoffe in der Milch enthalten, deren Natur namentlich Sebelien [6]) festgestellt hat.

---

1) Vgl. besonders A. Wróblewski, Beiträge zur Kenntnis des Frauenkaseïns und seiner Unterschiede vom Kuhkaseïn, Inaug.-Diss., Bern 1894. Hier ist die ältere Litteratur über Frauenmilch zusammengestellt und ausführlich besprochen.

2) Vgl. auch Biedert, Neue Untersuchungen und klinische Beobachtungen über Menschen- und Kuhmilch als Kindernahrungsmittel, Virchow's Arch., Bd. 60, 1874, S. 252, sowie E. Pfeiffer, Berliner klin. Wochenschr., 1882, No. 44 und „Zur quantitativen Analyse der Muttermilch“, nebst einem Anhange über Kuhmilch, Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 22, 1883, S. 14.

3) A. Wróblewski, a. a. O. S. 32.

4) Makris, Studien über die Eiweißkörper der Frauen- und Kuhmilch, Inaug.-Diss., Straßburg 1876.

5) Auf die Differenz im Schwefelgehalt des Frauen- und Kuhkaseïns macht auch W. Hempel aufmerksam, Pflüger's Arch., Bd. 56, 1894, S. 576.

6) Vgl. J. Sebelien, Beitrag zur Kenntnis der Eiweißkörper der Kuhmilch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 445, sowie die älteren Befunde von O. Hammarsten, ebendas., Bd. 7, 1883, S. 250.

Schon oben wurde erwähnt, daß sich der Kaseïnkalk aus der Milch durch Chlornatrium vollkommen aussalzen läßt. Sättigt man hierauf das neutrale Filtrat von der Kochsalzausscheidung mit Magnesiumsulfat, so erhält man von neuem eine Eiweißfällung, welche sich nach dem Reinigen durch wiederholtes Auflösen in Wasser und Aussalzen mit folgender Dialyse als ein Globulin darstellt. Dieses besitzt alle Eigenschaften des Paraglobulins aus dem Blute, so daß es als mit diesem identisch betrachtet werden muß. Da sich die Globuline, im Gegensatz zum Kaseïn, durch Chlornatrium nur unvollständig aussalzen lassen, ist die Anwesenheit von Paraglobulin im Filtrate der Kochsalzfällung leicht zu erklären. Ein anderer Teil dieses Globulins ist offenbar in der durch Kochsalz bewirkten Kaseïnfällung der Milch eingeschlossen.

Wird die Milch direkt mit Magnesiumsulfat ausgesalzt oder aus der gemeinsamen Lösung zuerst das Kaseïn mit Kochsalz und hierauf das Paraglobulin mit Magnesiumsulfat abgeschieden, so entsteht in der so erhaltenen, vollständig kaseïn- und globulinfreien, aber mit den Salzen gesättigten Flüssigkeit beim vorsichtigen Zusatz von wenig Essigsäure (vgl. oben S. 166) nochmals eine Eiweißfällung.

Der ausgeschiedene Niederschlag von gelatinöser Konsistenz besitzt nach der Befreiung von der Mutterlauge, Auflösen in Wasser und wiederholtem Aussalzen durch Magnesiumsulfat unter Zusatz von Essigsäure und schließlicher Dialyse durchaus das chemische Verhalten und die elementare Zusammensetzung des Serumalbumins. Da er indessen von diesem durch ein bedeutend geringeres specifisches Drehungsvermögen abweicht, muß er als eine besondere Albuminsubstanz betrachtet werden, welche Sebelien „Laktalbumin“ nennt.

Andere Eiweißstoffe als die genannten sind in der Milch nicht mit Sicherheit nachgewiesen. Namentlich ist die ältere Annahme, nach welcher sich in derselben Albumosen oder Peptone finden sollen, durch neuere Untersuchungen widerlegt worden [1]. Fällt man aus der Milch das Kaseïn durch verdünnte Säuren und erhitzt hierauf das saure Filtrat, so bilden sich allerdings durch Spaltung noch in Lösung befindlicher Proteïnstoffe leicht primäre Albumosen [2].

Zur Bestimmung des Gesamteiweißes der Milch dienen verschiedene Methoden, welche meist darauf hinausgehen, die Eiweißstoffe eines bestimmten, entsprechend verdünnten Milchquantums vollkommen zu fällen, den Niederschlag zu sammeln und aus dessen Stickstoffgehalt die entsprechende Eiweißmenge zu berechnen [3]. Da

---

Vgl. ferner J. Sebelien, Journ. of Physiol., Bd. 12, 1891, No. 1, S. 95. M. Arthus, Eiweißkörper der Milch, Arch. de Physiol., Bd. 25, 1893, No. 4, S. 673. R. Hewlett, Ueber Laktoglobulin, Journ. of Physiol., Bd. 13, 1893, S. 797.

1) Vgl. F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1879, S. 295. A. Dogiel, Einiges über die Eiweißkörper der Frauen- und der Kuhmilch, ebendas., Bd. 9, 1885, S. 603. R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 280. Halliburton, Die Eiweißstoffe der Milch, Journ. of Physiol., Bd. 11, 1890, No. 6, S. 461.

2) R. Neumeister a. a. O., sowie Halliburton, a. a. O.

3) Vgl. besonders J. Sebelien, Studien über die analytische Bestimmung der Eiweißkörper, mit besonderer Berücksichtigung der Milch,

die Eiweißstoffe der Kuhmilch im Mittel 15,7 Proz. Stickstoff enthalten, ergiebt sich als der entsprechende Faktor zur Eiweißberechnung die Zahl 6,37 (bei Frauenmilch 6,34) [1]). Zur Abscheidung der Eiweißkörper aus der Milch wird am besten ein Ueberschuß von Gerbsäure oder auch Phosphorwolframsäure verwendet.

Nach dem viel geübten Verfahren von Ritthausen [2]) fällt man die totale Eiweißmenge durch einen Zusatz von Kupfersulfat und so viel Natronlauge, bis die Mischung genau neutral wird oder man setzt zur Milch aufgeschwemmtes, reines Kupferhydroxyd [3]). Der Niederschlag wird auf einem gewogenen Filter gesammelt, gewaschen, getrocknet, und das Fett mittels Aether extrahiert. Den Rückstand wägt man, glüht und berechnet den Gewichtsverlust als Eiweiß. Statt den Niederschlag zu wägen, kann man natürlich auch eine Stickstoffbestimmung desselben ausführen [4]), wobei es unnötig wird, die Kupferfällung zu trocknen oder zu entfetten.

Zu einer getrennten Bestimmung des Kaseïns und des Laktalbumins trägt man in die drei- bis vierfach verdünnte Milch (10 bis 20 ccm) bis zur Sättigung Magnesiumsulfat ein. Hierdurch wird das Kaseïn vollständig abgeschieden, während das Laktalbumin in Lösung bleibt [5]). Nach dem Auswaschen des Kaseïnniederschlages mit gesättigter Bittersalzlösung werden die gesammelten Filtrate mit Wasser verdünnt, ein paar Tropfen Essigsäure hinzugefügt und die Flüssigkeit zum Sieden erhitzt, wobei das Laktalbumin vollkommen koaguliert. Das geronnene Eiweiß sammelt man auf einem gewogenen Filter, wäscht es gut mit Wasser, dann mit Alkohol, trocknet bei 125 ^{0} C und wägt. Nach dem Veraschen ist der Glührückstand vom Gewicht des Laktalbumins in Abzug zu bringen. Einfacher gestaltet sich das Verfahren, wenn man auch hier aus dem Stickstoffgehalt des Eiweißniederschlages dessen Menge ermittelt [6]). Die Quantität des Kaseïns ergiebt sich aus der Differenz zwischen dem Wert für das Laktalbumin und dem der Totaleiweißmenge, welche durch eine besondere Bestimmung zu ermitteln ist.

Aus zahlreichen Analysen berechnet sich für die Kuhmilch [7]) ein mittlerer Gehalt von 3,02 Proz. Kaseïn und 0,53 Proz. Laktalbumin,

---

Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 135. Hier finden sich alle übrigen Methoden kritisch besprochen. J. Munk, Zur quantitativen Bestimmung der Eiweiß- und Extraktivstoffe in der Kuh- und Frauenmilch, Virchow's Arch., Bd. 134, 1893, S. 501.

1) J. Munk, a. a. O.

2) Ritthausen, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 15, 1877, S. 329, sowie Hoppe-Seyler u. Thierfelder, Handb. d. physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 464.

3) J. Munk, a. a. O.

4) J. Sebelien, a. a. O. S. 139.

5) Tolmatscheff, Hoppe-Seyler's med.-chem. Untersuchungen, Heft 2, 1867, S. 272. Makris, Studien über die Eiweißkörper der Frauen- und Kuhmilch, Inaug.-Diss., Straßburg 1876. Hoppe-Seyler u. Thierfelder, Handb. d. physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 465.

6) Vgl. J. Sebelien, a. a. O. S. 160—171.

7) J. König, Die menschlichen Nahrungs- und Genußmittel, Berlin 1893, II, S. 227.

während sich für die Frauenmilch [1]) ein solcher von 1,03 Proz. Kaseïn und 1,26 Laktalbumin ergeben hat.

Der Eiweißreichtum der Kuhmilch gegenüber der Frauenmilch scheint sich somit im wesentlichen auf das Kaseïn zu beziehen, während die Albuminmenge der Frauenmilch diejenige der Kuhmilch sogar übertrifft.

Die Reindarstellung des Milchfettes kann am einfachsten aus der käuflichen Butter geschehen, welche außer 85—88 Proz. Fett noch 11—14 Proz. Wasser, etwas Kaseïn, Milchzucker und Salze enthält [2]).

Zu diesem Zweck braucht man die Butter nur in Aether zu lösen, zu filtrieren, nach dem Abdestillieren des Aethers den Rückstand mit Wasser zu waschen, auf dem Wasserbade zu trocknen, heiß zu filtrieren und nach dem Erkalten nochmals in wasserfreien Aether aufzunehmen, welcher nach seinem Abdunsten das reine Milchfett zurückläßt.

Die qualitative Zusammensetzung desselben reiht sich insofern derjenigen der übrigen tierischen Fette an, als in dem Milchfett etwa 68 Proz. Palmitin und Stearin sowie 30 Proz. Oleïn zu finden sind [3]). Indessen soll gegenüber diesen Angaben die Menge des Oleïns mit dem Fortschreiten der Laktation auf Kosten der festen Fette erheblich ansteigen. In dem Fette einer Frauenmilch fand Laves [4]) nicht weniger als 49,4 Proz. Oelsäure, und einen ähnlichen Befund teilt Ruppel [5]) mit.

Der Rest des Butterfettes besteht aus specifischen Glycerinestern, von denen die Glyceride der Buttersäure, Kapronsäure, Kaprinsäure und Myristinsäure sowohl aus der Kuh- [6]) als auch aus der Frauenmilch [7]) in Substanz dargestellt worden sind. Ferner hat man in der verseiften Kuhbutter Arachinsäure nachgewiesen [8]). Nach Laves [9]) sollen sich aus der Frauenmilch höchstens Spuren von Buttersäure gewinnen lassen. Mehrfach ist auch die Gegenwart von Laurinsäure ($C_{12}H_{24}O_2$) im verseiften Butterfett behauptet worden [10]). Endlich haben einige Forscher die Anwesenheit von Ameisensäure und Essigsäure in der

---

1) Tolmatscheff, a. a. O. Makris, a. a. O. J. König, a. a. O., S. 222.

2) Vgl. besonders E. Duclaux, Studien über die Butter, Compt. rend., Bd. 102, 1886, S. 1022 sowie Bd. 104, 1887, S. 1727.

3) Bromeis, Ueber die in der Butter vorhandenen Fette und fetten Säuren, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 42, 1842, S. 46.

4) E. Laves, Untersuchung des Fettes der Frauenmilch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 373.

5) G. Ruppel, Ueber die Fette der Frauenmilch, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 13, 1895, S. 7.

6) Chevreul, Chemische Untersuchungen über die tierischen Fette, Paris 1823. Bromeis, a. a. O. Lerch, Ueber die flüchtigen Säuren der Butter, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 49, 1844, S. 212. Heintz, ebendas., Bd. 88, 1853, S. 300 sowie Journ. f. prakt. Chem., Bd. 66, 1854, S. 1.

7) Vgl. G. Ruppel, a. a. O., S. 10 sowie E. Laves, a. a. O., S. 372.

8) E. Wein, Ueber die im Butterfett enthaltenen Fettsäuren, Inaug.-Diss., Erlangen 1876.

9) E. Laves, a. a. O., S. 377.

10) Vgl. u. a. E. Koenfoed, Die Säuren der Butter, Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 21, 1891, S. 146.

Kuhbutter festgestellt. Doch sind diese beiden letzteren Säuren offenbar als Produkte einer beginnenden Fettzersetzung aufzufassen [1]).

Aus dem großen Reichtum des Milchfettes an Oleïn erklärt sich die geringe Konsistenz und der verhältnismäßig niedrige Schmelzpunkt der Butter. Derselbe liegt für das gereinigte Fett, sowohl aus der Kuh- als auch aus der Frauenmilch [2]), bei 31—34° C, während der Erstarrungspunkt auf 19—24° C angegeben wird. Das specifische Gewicht des reinen Butterfettes ist zu 0,949—0,996 bestimmt worden.

Soll der Fettgehalt der Milch quantitativ bestimmt werden, so kann man eine abgewogene und mit Sand, Gyps, Glaspulver, Baumwolle, Filtrierpapier, Holzstoff oder Asbest vermischte Portion derselben (etwa 10 g) in einem Vogel'schen Platinschiffchen oder Hofmeister'schen Glasschälchen auf dem Wasserbade zur Trockene dampfen, um alsdann das Fett im Soxhlet'schen Extraktionsapparate am Rückflußkühler mit Aether zu extrahieren. Nach dem Abdunsten des letzteren wird der Rückstand eine Stunde im Wassertrockenschrank behandelt und nach dem Abkühlen gewogen.

Wie Hoppe-Seyler [3]) gezeigt hat, gelingt die Extraktion des Fettes auch vollkommen, wenn man in einer verschlossenen Flasche zu etwa 20 ccm Milch etwas Kalilauge und etwa 80 ccm mit Wasser gesättigten Aether giebt. Nach dem wiederholten Umschütteln der Mischung und dem völligen Absitzen der ätherischen Lösung werden von letzterer etwa 60 ccm in einen graduierten Cylinder abgegossen, genau gemessen und durch Nachspülen mit Aether vollkommen in ein Becherglas übergeführt. Schließlich läßt man den Aether abdunsten, wägt den getrockneten Rückstand und rechnet den für das Milchfett erhaltenen Wert auf 80 ccm ätherische Fettlösung um.

Bequemer und für die technische Untersuchung ganz allgemein im Gebrauch ist die aräometrische Fettbestimmung in der Milch nach Soxhlet [4]), welche nach den übereinstimmenden Angaben vieler Autoren mit den geschilderten gewichtsanalytischen Methoden völlig gleiche Resultate ergiebt.

Bei diesem Verfahren wird aus einem gemessenen und mit Kalilauge vermischten Milchquantum das Fett durch eine bestimmte Menge Aether extrahiert und aus dem specifischen Gewicht der durch Schichtung isolierten und mittels Luftdruck in einen Glascylinder mit Aräometer getriebenen ätherischen Lösung der Fettgehalt berechnet. Durch die besondere Einrichtung des Apparates ist eine Abdunstung des Aethers ausgeschlossen. Nach dem Ablesen des specifischen Gewichtes kann der entsprechende prozentische Fettgehalt der Milch, unter Berücksichtigung der Temperatur, unmittelbar aus einer dem Apparate beigegebenen Tabelle entnommen werden.

Die Fettmenge der Kuhmilch beträgt im Mittel aus zahlreichen Analysen 3,69 Proz., während man in der Frauenmilch etwa ebenso-

---

1) Vgl. E. Duclaux, Ueber das Ranzigwerden der Butter, Compt. rend., Bd. 102, 1886, S. 1077.

2) G. Ruppel, a. a. O. S. 3 und E. Laves, a. a. O. S. 377.

3) Hoppe-Seyler u. Thierfelder, Handb. d. physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 466.

4) Vgl. F. Soxhlet, Zeitschr. des landwirtschaftl. Vereins in Bayern, 1880, 1881 u. 1882. Die Methode und der zugehörige Apparat sind auch bei Hoppe-Seyler u. Thierfelder, a. a. O., S. 467 beschrieben.

viel, nämlich 3,78 Proz., gefunden hat[1]). Dagegen ist die Ziegen- und Schafmilch reicher an Fett. Erstere enthält davon im Mittel 4,78 und letztere sogar 6,86 Proz.[2]). Dem gegenüber scheinen der Milch einiger anderer Tiere geradezu erstaunliche Fettmengen eigen zu sein. So sind in der Elefantenmilch[3]) im Mittel nicht weniger als 19,5 Proz., in derjenigen von verschiedenen Delphinen[4]) sogar 43,7—45,8 Proz. Fett gefunden worden.

Beim Melken nimmt man regelmäßig wahr, daß die letzten Milchportionen etwas reicher an Fett sind als die vorher entnommenen. Dieser Befund scheint darauf zu beruhen, daß beim Strömen der fertigen Milch aus den Milchbläschen zahlreiche Butterkügelchen an den Wandungen der Milchkanälchen haften bleiben und erst bei der vollkommenen Entleerung der Drüse sich dem übrigen Sekret beimischen[5]).

Neben den Fetten finden sich in jeder Milch sehr geringe Mengen von Lecithinen, deren Menge in der Butter etwa 0,15 Proz. ausmacht[6]), Cholestearin[7]), sowie ein gelbes Lipochrom.

Das specifische Kohlehydrat der Milch ist die Laktose oder der Milchzucker, dessen Zusammensetzung und allgemeine Eigenschaften sich aus dem bereits früher Mitgeteilten (vgl. T. I, S. 59 u. 60) ergeben.

Hier soll nur an den leichten Zerfall der Laktose in zwei Moleküle Milchsäure bei der Einwirkung der specifischen Fermentorganismen der Milchsäuregärung erinnert werden. Von diesen Mikroben sind gegen 10 verschiedene Arten aus der sauren Milch isoliert worden[8]).

Zur Darstellung der Laktose bringt man gewöhnlich das Kaseïn samt den Butterkügelchen durch die Labgerinnung zur Ausscheidung. Die vom Niederschlag getrennte und als „süße Molke" bezeichnete Flüssigkeit wird dann zur Entfernung des Laktalbumins bei schwach saurer Reaktion aufgekocht, nochmals filtriert und stark eingedampft, worauf beim Abkühlen der Milchzucker auskrystallisiert. Nach seiner Entfärbung mittels Tierkohle und dem Umkrystallisieren gewinnt man

---

1) Vgl. J. König, Die menschlichen Nahrungs- und Genußmittel, Berlin, II, S. 222 u. 227.

2) J. König, a. a. O., S. 250 u. 252.

3) Ch. Doremus, Ueber Elefantenmilch, Milchzeitung, 1890, S. 67.

4) Frankland, Delphinmilch (Globiocephalus melas), ebendas., S. 185, sowie Purdie, Chemische Zusammensetzung der Milch des Meerschweins (Phocaena communis), Ref. 575 d. Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 18, 1885.

5) F. Hofmann, Die angebliche Neubildung von Milch während des Melkens, Universitätsprogramm, Leipzig 1881. Schmidt-Mülheim, Beiträge zur Kenntnis der Milchsekretion, Pflüger's Arch., Bd. 30, 1883, S. 602.

6) Tolmatscheff, Hoppe-Seyler's med.-chem. Untersuchungen, Heft 2, 1867, S. 272. Schmidt-Mülheim, Ueber stickstoffhaltige Körper in der Kuhmilch, Pflüger's Arch., Bd. 30, 1883, S. 379.

7) Tolmatscheff, a. a. O., sowie Schmidt-Mülheim, Ueber das Vorkommen von Cholestearin in der Kuhmilch, Pflüger's Arch., Bd. 30, 1883, S. 384.

8) Vgl. H. Scholl, Die Milch, ihre häufigeren Zersetzungen etc., Wiesbaden 1891, S. 27.

denselben in der Form weißer, rhombischer Prismen, welche wohl in 6 Teilen kalten Wassers, nicht aber in absolutem Alkohol löslich sind, wodurch sich die Laktose von allen übrigen Zuckern unterscheidet. Der nur wenig süß schmeckende Milchzucker besitzt ein Molekül Krystallwasser, welches langsam bei 100°, schnell bei 130° C entweicht.

Die Bestimmung des Gehaltes der Milch an Laktose kann mittels FEHLING'scher Lösung[1]) geschehen, nachdem das Kaseïn durch verdünnte Essigsäure, sowie das Laktalbumin und Paraglobulin durch Aufkochen entfernt worden sind. Und zwar werden 10 ccm Fehling'scher Lösung durch 0,067 g Milchzucker reduciert.

Außer der Laktose soll in der Milch noch ein anderes Kohlehydrat sich vorfinden, welches dextrinartigen Charakter besitzt[2]) und nach LANDWEHR[3]) mit dem tierischen Gummi identisch ist.

Erst vor wenigen Jahren wurde nachgewiesen, daß die Milch nicht unbedeutende Mengen von Citronensäure

$CH_2 . COOH - C(OH)COOH - CH_2 . COOH$ (Oxypropantrikarbonsäure)

enthält, welche darin als Calciumcitrat gelöst ist[4]). Ihre Menge dürfte in der Kuhmilch nach SÖLDNER[5]) etwa 0,25 Proz. betragen.

Allem Anscheine nach stammt diese Citronensäure nicht aus der vegetabilischen Nahrung, sondern wird, wie das Kaseïn, das Laktalbumin und der Milchzucker, in der Milchdrüse selbst gebildet. Dies muß wenigstens aus Befunden[6]) gefolgert werden, nach denen sich die Citronensäure in geringer Menge auch regelmäßig in der Frauenmilch findet und ferner aus der Milch der Pflanzenfresser nicht verschwindet, auch wenn man die Tiere mit citronensäurefreiem Futter ernährt oder längere Zeit hungern läßt.

Wenn man, wie oben angegeben wurde, die Milch unter Einhaltung neutraler Reaktion mit überschüssigem Kupfersulfat versetzt oder aber Gerbsäure hinzufügt, solange noch ein Niederschlag entsteht, so erhält man ein Filtrat, welches vollkommen frei ist von Proteïnsubstanzen. Denn die Flüssigkeit giebt dann, in passender Weise vorbereitet, weder die Biuret- noch eine andere Eiweißreaktion. Dagegen enthält das Filtrat noch Stickstoff, welcher offenbar gewissen in Wasser löslichen Extraktivstoffen angehört. Dieser sogenannte „Extraktivstickstoff der Milch" beträgt in der Frauen- und Kuhmilch im Mittel etwa $^1/_{12}$ des Gesamtstickstoffs[7]).

---

1) Ueber die Zuckertitrierung mittels FEHLING'scher Lösung vergl. Abschnitt IX.

2) H. RITTHAUSEN, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 15, 1877, S. 329. Vergl. auch SCHMÖGER, Centralbl. f. Agrikulturchem., 1885, S. 130.

3) LANDWEHR, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 367.

4) Vergl. F. SOXHLET u. TH. HENKEL, Münchener mediz. Wochenschr., 1888, No. 19, sowie TH. HENKEL, Citronensäure als normaler Bestandteil der Kuhmilch, Landwirtsch. Versuchsstationen, Bd. 39, 1891, S. 143.

5) F. SÖLDNER, Die Salze der Milch etc., Inaug.-Diss., Erlangen 1888, S. 19.

6) A. SCHEIBE, Ueber den Ursprung der Citronensäure als Bestandteil der Milch, Landwirtsch. Versuchsstationen, Bd. 39, 1891, S. 153. Hier findet sich auch eine Methode zur quantitativen Bestimmung der Citronensäure in der Milch.

7) J. MUNK, Die quantitative Bestimmung der Eiweiß- und Extraktiv-

Die Natur der in Rede stehenden stickstoffhaltigen Extraktivstoffe ist nicht vollkommen bekannt. Indessen steht es fest, daß ein Teil derselben durch Harnstoff repräsentiert wird, von welchem sich 7—10 mg im Liter Kuhmilch finden sollen [1]). Ferner sind darin Spuren von Kreatinin [2]) nachgewiesen, während das Vorkommen von Xanthinbasen sehr wahrscheinlich ist [3]).

Die anorganischen Salze der Milch unterscheiden sich qualitativ nicht von denjenigen des Blutes und der übrigen Säfte. Selbst ein wenig Fluor wurde in der Milch nachgewiesen [4]).

Daß die quantitative prozentische Zusammensetzung der Milchasche infolge einer specifischen sekretorischen Thätigkeit der Milchdrüsenepithelien fast genau der Gesamtasche der betreffenden Säuglinge entspricht, ist schon früher mitgeteilt worden, und ebenso, daß hiervon nur der Eisengehalt eine Ausnahme macht [5]).

Die innigen Beziehungen, welche zwischen der Zusammensetzung der Milch und den Bedürfnissen der Säuglinge bestehen, geben sich auch dadurch zu erkennen, daß die absolute Menge der Milchasche bei Tieren, welche nach der Geburt rasch wachsen, erheblich größer gefunden wird, als bei langsamer sich entwickelnden. So enthält die Hundemilch 4—5 g Kalk im Liter, während die Quantität dieser Base in der Kuhmilch auf etwa 1,7 g und in der Frauenmilch auf nur 0,33 g bestimmt worden ist [6]).

Wie schon eingangs mitgeteilt wurde (vgl. oben S. 203), ist viel ungelöstes Calciumphosphat in der Milch vorhanden. Trotzdem enthält dieselbe, abgesehen von der kolloïden, ebenfalls nicht gelösten, sondern nur gequollenen Kalkverbindung des Kaseïns, noch sehr reichliche Mengen von löslichem Kalk und ebensolcher Phosphorsäure. Während ersterer vorwiegend an Citronensäure gebunden ist, findet sich letztere als Kalium- und Magnesiumphosphat im Milchserum vor. SÖLDNER [7]) hat gefunden, daß etwa 36—56 Proz. der in der Kuhmilch enthaltenen Phosphorsäure und 53—72 Proz. des darin vorhandenen Calciumoxyds ungelöst sind und daher beim Filtrieren der Milch durch ein Thonfilter teils als Di- und Tricalciumphosphat, teils als kolloïder Kaseïnkalk auf demselben zurückbleiben.

Nach der Analyse dieses Filterrückstandes sowie des Thonzellenfiltrates verteilen sich die in 1 Liter Kuhmilch vorhandenen Basen und Säuren etwa in folgender Weise [8]):

---

stoffe in der Kuh- und Frauenmilch, Virchow's Arch., Bd. 134, 1893, S. 501.

1) Vergl. SCHMIDT-MÜLHEIM, Ueber stickstoffhaltige Körper in der Kuhmilch, Pflüger's Arch., Bd. 30, 1883, S. 379.

2) TH. WEYL, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 11, 1878, S. 2175.

3) SCHMIDT-MÜLHEIM, a. a. O.

4) G. TAMMANN, Ueber das Vorkommen des Fluors im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 325.

5) Vgl. Teil I, S. 313.

6) G. BUNGE, Zeitschr. f. Biol., Bd. 10, 1874, S. 301, 303 u. 396.

7) SÖLDNER, Die Salze der Milch und ihre Beziehungen zu dem Verhalten des Kaseïns, Inaug.-Diss., Erlangen 1888, S. 32.

8) F. SÖLDNER, a. a. O. S. 22.

Chlornatrium	0,962	Magnesiumcitrat	0,367
Chlorkalium	0,830	Dicalciumphosphat	0,671
Monokaliumphosphat	1,156	Tricalciumphosphat	0,806
Dikaliumphosphat	0,835	Calciumcitrat	2,133
Kaliumcitrat	0,495	Calciumoxyd an Kaseïn	0,465
Dimagnesiumphosphat	0,336		

Der Kaligehalt überwiegt also, den Bedürfnissen der wachsenden Gewebe entsprechend, in der Milch gegenüber dem Natrongehalt sehr bedeutend, während im Blutplasma, aus welchem die Milchdrüse ihre Nahrung schöpft, das umgekehrte Verhältnis stattfindet.

An Gasen enthält die unter Luftabschluß gemolkene Kuhmilch nach den Untersuchungen von SETSCHENOW [1]) im Mittel 5,8 Vol.-Proz. Kohlensäure, während PFLÜGER [2]) davon etwas mehr, nämlich 7,5 Vol.-Proz., KÜLZ [3]) dagegen aus der Frauenmilch erheblich weniger, nämlich nur etwa 2,6 Vol.-Proz. gewinnen konnte. Diese Kohlensäure läßt sich fast immer im Vakuum vollständig auspumpen und scheint daher in der Milch lediglich physikalisch absorbiert zu sein. Außerdem finden sich in der Milch wechselnde Quantitäten von Stickstoff und geringe Mengen von Sauerstoff.

Die Bildung der specifischen Milchbestandteile, also des Kaseïns, des Milchzuckers, des Laktalbumins und wahrscheinlich auch der Citronensäure, geschieht offenbar durch synthetische Vorgänge im Protoplasma der Milchdrüse selbst. Dies folgt mit Notwendigkeit aus der Thatsache, daß die genannten Substanzen außer in den Milchdrüsen im Organismus kaum vorkommen.

Geringe Kaseïnmengen sind bei den Säugern nur noch im Hauttalg (vgl. oben S. 91) anzutreffen, was auf ontogenetische Beziehungen zwischen den Talg- und Milchdrüsen hinweist. Thatsächlich werden die Milchdrüsen histologisch als ein Aggregat zahlreicher vergrößerter Talgdrüsen aufgefaßt. Sogar Uebergänge zwischen beiden Drüsenarten sind bekannt, indem nach MECKEL die Milchdrüse der monotremen Säugetiere den Hautfollikeln des Salamanders ähnlicher ist als der Mamma der übrigen Säuger.

Noch mehr als der Hauttalg, nähert sich in seiner Zusammensetzung der Milch das Sekret aus der Bürzeldrüse der Vögel. Dieses Organ, welches den Talgdrüsen der Säuger anatomisch durchaus entspricht, produziert eine Flüssigkeit, in welcher sich, mit Ausnahme des Milchzuckers, alle wesentlichen Bestandteile der Milch, namentlich auch reichliche Quantitäten von Kaseïn, nachweisen lassen (vgl. oben S. 92).

Der Milchzucker als solcher scheint weder im Blute, noch in irgend einem Organe vorzukommen. Von seinen beiden Komponenten dagegen ist der Traubenzucker im Blute stets zu finden, während die Galaktose nur als Spaltungsprodukt der Protagone bekannt ist. In-

---

1) SETSCHENOW, Pneumatologische Studien, Zeitschr. f. ration. Med., Bd. 10, 1861, S. 285.

2) E. PFLÜGER, Die Gase der Sekrete, Pflüger's Arch., Bd. 2, 1869, S. 166.

3) E. KÜLZ, Die Gase der Frauenmilch, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 14, 1896, S. 180.

dessen haben diese Zucker, als deren Muttersubstanz höchst wahrscheinlich gewisse Eiweißstoffe des Drüsenprotoplasmas zu betrachten sind, wenigstens direkt mit der Symthese der Laktose sicherlich nichts zu thun.

Vermutlich bilden sich das Kaseïn und der Milchzucker aus einer gemeinsamen Vorstufe, nämlich aus dem bereits früher als Komponente des Drüsenprotoplasmas genannten Nukleoglykoproteïd (vgl. oben S. 115), welches durch seinen Zerfall beide Milchbestandteile gleichzeitig entstehen lassen kann. Nach der Entleerung des Sekretes wird dann das komplizierte Proteïd schnell wieder synthetisch gebildet.

Ueber den Ursprung des Laktalbumins ist nichts bekannt. Möglicherweise ist seine Bildung auf eine molekulare Umformung des Serumalbumins zurückzuführen.

Endlich wird allgemein angenommen, daß auch das Milchfett durch einen Zerfall gewisser Protoplasmabestandteile in der Milchdrüse selbst entsteht, und nicht etwa aus dem Blute dorthin eingeschwemmt wird. Hierfür spricht, außer dem dominierenden Einfluß der Eiweißkost auf die Größe der Milchproduktion, der mikroskopische Befund[1]), nach welchem während der Sekretion die dem Drüsenlumen zugekehrten Seiten der Epithelzellen mit Fetttröpfchen erfüllt sind, sowie die Thatsache, daß aus der Milchdrüse bedeutend größere Fettmengen abgegeben werden können, als mit der Nahrung zur Aufnahme gelangen (vgl. Teil I, S. 293). Andererseits ist nach den meisten Forschern selbst eine sehr erhebliche Steigerung der Fettnahrung nicht imstande, den Fettgehalt der Milch nachweisbar zu vermehren[2]).

In den Organismus gelangte **heterogene Stoffe** gehen entweder gar nicht, oder doch nur in so geringen Spuren in die Milch über, daß von einer Vergiftung des Säuglings bei bestehendem Alkoholismus oder Morphinismus der Mutter nicht wohl die Rede sein kann[3]). Eine Ausnahme scheint das verhältnismäßig harmlose Jod-

---

1) Vergl. Heidenhain, Hermann's Handbuch d. Physiologie, Bd. 5, I, 1880, S. 381.

2) Vergl. besonders W. Kirchner, Der Einfluß der Fütterung auf den Fettgehalt der Milch, Milchzeitung, Bd. 20, 1891, S. 285, 297 u. 309. P. Juretschke, Einfluß verschiedener Oelkuchensorten auf den Fettgehalt der Milch, Inaug.-Diss., Leipzig 1893. C. Schneider, Der Einfluß verschiedener Fütterung auf die Zusammensetzung der Milch, Inaug.-Diss., Leipzig 1893.

3) Vergl. M. Stumpf, Ueber die Veränderungen der Milchsekretion unter dem Einfluß einiger Medikamente, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 30, 1882, S. 201. M. Schrodt, Beitrag zur Frage des Vorhandenseins von Salpetersäure und salpetriger Säure in der Milch, Centralbl. f. Agrikulturchem., Bd. 15, 1886, S. 629. E. Pinzani, Ueber die Ausscheidung von Antipyrin durch die Milchdrüse bei stillenden Frauen, Ref. in d. Jahresber. f. Tierchem., Bd. 20, 1890, S. 148 sowie „Ueber den Uebergang des Morphins in die Frauenmilch“, ebendas., Bd. 21, 1891, S. 106. F. Klingemann, Der Uebergang des Alkohols in die Milch, Virchow's Arch., Bd. 126, 1891, S. 72 u. Deutsch. med. Wochenschr., 1892, No. 22. Baum, Geht Tartarus stibiatus in die Milch über? Hygienische Rundschau, Bd. 2, 1892, S. 1052.

kalium zu machen, welches nach der Einnahme, wie in allen Sekreten, so auch in der Milch in bedeutender Menge erscheint[1]).

Für die künstliche Ernährung der Säuglinge ist es von großer Wichtigkeit, die Kuhmilch in der Weise zu präparieren, daß sie der Frauenmilch in ihrer Zusammensetzung annähernd ähnlich wird, wenn dies auch wegen der oben geschilderten Verschiedenheiten der beiden Kaseïne und namentlich deren abweichenden Verdaulichkeit in Magensaft sich niemals in befriedigender Weise erreichen läßt. Man muß sich damit begnügen, wenigstens die groben Unterschiede zu beseitigen.

Nach der Zusammenstellung zahlreicher Analysen von König[2]) enthält die Frauenmilch im Mittel in Prozenten:

87,41 Wasser, 2,29 Eiweißstoffe, 3,78 Fett, 6,21 Milchzucker, 0,31 Asche,

während sich nach demselben Autor in der Kuhmilch im Mittel[3])

87,17 Wasser, 3,55 Eiweißstoffe, 3,69 Fett, 4,88 Milchzucker, 0,71 Asche

vorfinden.

Der Ueberschuß an Aschebestandteilen in der Kuhmilch wirkt an sich wohl kaum schädlich, während der geringere Milchzuckergehalt derselben leicht zu ersetzen ist. Dagegen muß vor allem die größere Eiweißmenge der Kuhmilch durch Zusatz von Wasser vermindert werden, um das großflockige Gerinnen des Kaseïns im Magen zu verhindern.

Durch Verdünnung der Kuhmilch mit einem halben Volumen 6-proz. Milchzuckerlösung würde man zu einem Gemisch gelangen, welches ebensoviel Eiweiß und Milchzucker, aber um 1,32 Proz. weniger Fett enthält als die Frauenmilch.

Ein Fettzusatz ist aus verschiedenen Gründen praktisch nicht durchführbar, besonders weil es an einem Mittel fehlt, den Fettgehalt zu taxieren.

Daher hat Soxhlet[4]) vorgeschlagen, das fehlende Fett durch eine isodyname Menge Milchzucker zu ersetzen. Nach den Untersuchungen von Rubner[5]) sind 243 Teile Milchzucker 100 Teilen Fett isodynam. Die fehlenden 1,32 Proz. Fett können also ohne wesentliche Bedenken durch 3,19 Proz. Milchzucker ersetzt werden.

Man würde demnach die Kuhmilch mit dem halben Volumen

---

1) M. Stumpf, a. a. O.

2) Vgl. J. König, Die menschlichen Nahrungs- und Genußmittel, Berlin 1893, II, S. 222 u. 227.

3) Die Milch der Niederrassen (Holländer, Oldenburger) enthält etwa 11—12 Proz. Trockensubstanz und 3—3,5 Proz. Fett, diejenige der Höhenrassen (Schweizer, Allgäuer) dagegen 13—14 Proz. Trockensubstanz und 4—4,5 Proz. Fett. Indessen ist dafür die Milch der Niederrassen reichlicher, so daß thatsächlich nur eine Differenz in der Wasserausgabe besteht. Vergl. H. Struve, Studien über Milch, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 27, 1883, S. 249, sowie W. Kirchner, Jahresb. f. Agrikulturchem., 1890, S. 665.

4) F. Soxhlet, Die chemischen Unterschiede zwischen Kuh- und Frauenmilch und die Mittel zu ihrer Ausgleichung, Münchener medizin. Wochenschr., 1893, No. 4.

5) Vergl. Teil I, S. 282.

12,3-proz. Milchzuckerlösung zu vermischen haben, um eine Lösung zu erhalten, welche dieselben Nährstoffmengen wie die Frauenmilch enthält, nur mit der geringen Abweichung, daß ein Drittel des Fettgehaltes durch die gleichwertige Menge Milchzucker vertreten ist. Selbst die Aschenbestandteile sind in diesem Gemenge annähernd denen der Frauenmilch gleich. Für Ziegen- und Schafmilch ist natürlich ein anderer Verdünnungsgrad zu wählen, da diese Milcharten erheblich größere Eiweiß- und Fettmengen erhalten als die Kuhmilch [1]).

Eine auf demselben Princip beruhende Vorschrift für die Verdünnung der Tiermilch zum Zweck der Säuglingsernährung haben schon früher Heubner und Hofmann [2]) angegeben, indem sie empfehlen, die Kuhmilch mit dem gleichen Volumen 6,9-proz. Milchzuckerlösung zu vermischen, wodurch allerdings eine Flüssigkeit entsteht, welche erheblich weniger Eiweiß und Fett enthält als die Frauenmilch, nämlich nur 1,78 beziehungsweise 1,85 Prozent.

Die früher beliebte Aenderung der Milchverdünnung in dem Sinne, daß mit steigendem Lebensalter der Wasserzusatz verringert wird, ist nach Heubner und Hofmann für die überwiegende Mehrzahl der Fälle nicht zu empfehlen, da nur eine einfache Vorschrift Aussicht hat, in der Praxis wirklich durchgeführt zu werden.

Meist beginnen die Milchdrüsen schon einige Wochen vor der Geburt des jungen Tieres zu secernieren. Während dieser Zeit sowie wenige Tage nach der Geburt besitzt das Sekret eine wesentlich andere Zusammensetzung als die Milch und wird als „Colostrum“ oder „Kolostralmilch“ bezeichnet.

Dieselbe ist dickflüssig, gelblich und reagiert nicht amphoter, sondern alkalisch oder auch sauer.

Die mikroskopische Untersuchung lehrt, daß die Flüssigkeit außer Butterkügelchen zahlreiche granulierte Leukocyten — die sogenannten Kolostrumkörperchen — enthält [3]).

Der hauptsächliche Unterschied zwischen der Milch und dem Colostrum beruht auf dem hohen Gehalt des letzteren an Laktalbumin [4]) und Globulin [5]), deren Gesamtmenge sehr wechselt, aber nach Untersuchungen von Eugling [6]) im Mittel nicht weniger

1) Ueber die Zusammensetzung der Ziegen- und Schafmilch vergl. J. König, a. a. O., S. 250 u. 252.

2) Vergl. Die Stadt Leipzig in hygienischer Beziehung, Festschrift 1891, Artikel „Säuglingsmilch“.

3) Ueber die mutmaßliche Bedeutung der Kolostrumkörperchen vergl. A. Czerny, Ueber das Colostrum, Prager mediz. Wochenschr., 1890, No. 32 u. 33.

4) Vgl. J. Sebelien, Beitrag zur Kenntnis der Eiweißkörper der Kuhmilch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 457 und 464.

5) J. Sebelien, Die Eiweißkörper des Colostrums, ebendas., Bd. 13, 1889, S. 171.

6) Eugling, Petersens Forschungen auf dem Gebiete der Viehhaltung Bd. 1, 1878, S. 92.

als 15 Proz. betragen dürfte. Infolgedessen wird es verständlich, daß die Flüssigkeit, deren specifisches Gewicht bis auf 1,080 ansteigen kann, beim Kochen zu einer festen Masse gerinnt.

Auch das Kaseïn ist im Colostrum ein wenig vermehrt, der Zuckergehalt dagegen etwa um die Hälfte vermindert, während das Fett gegenüber der Milch keine Differenzen zeigt,

Eugling [1]) fand im Colostrum von 22 Kühen folgende mittlere Zusammensetzung in Prozenten:

71,69 Wasser, 15,85 Laktalbumin und Globulin [2]), 4,83 Kaseïn, 2,48 Milchzucker, 1,78 Asche.

Außerdem sollen sich im Colostrum erheblich größere Mengen an Lecithinen und Cholestearin finden als in der Milch [3]). Andere Unterschiede haben sich nicht mit Sicherheit feststellen lassen.

Eine specifische und eingreifende fermentative Veränderung erfährt die Milch durch die Einwirkung der sogenannten Kefirpilze, deren eigentümliche, gegenüber der Laktose zur Wirkung kommende Alkohol-Milchsäuregärung bereits mehrfach erwähnt wurde [4]). Außer dem Zucker sollen auch die Eiweißstoffe der Milch durch das Ferment gewisse Veränderungen erfahren, worüber indessen nur ungenügende Untersuchungen vorliegen. Jedenfalls handelt es sich hierbei nicht um eine gewöhnliche Verdauung, denn nach den Befunden von Hammarsten [5]) läßt sich in der gegorenen Flüssigkeit kein Pepton nachweisen.

Während man als Kefir das Getränk bezeichnet, welches seit alter Zeit von den Bergbewohnern des nördlichen Kaukasus durch die in Rede stehende Gärung aus Kuhmilch bereitet wird, versteht man unter Kumys das Produkt derselben Pilzwirkung auf Stutenmilch. Letztere wird von den asiatischen Steppenvölkern, den Kirgisen und Baschkiren, hergestellt und unterscheidet sich vom Kefir wohl nur durch die quantitative, übrigens sehr wechselnde Zusammensetzung.

In diesen kohlensäurereichen Getränken sind etwa 1—2 Proz. freier Milchsäure und 1—3 Proz. Alkohol enthalten. Durch Zusatz von Labenzym entsteht in ihnen, ähnlich wie in der Frauenmilch, eine sehr feinflockige Kaseïngerinnung, welche besonders leicht verdaulich ist. Diesem Umstande scheinen hauptsächlich der Kefir und der Kumys ihre Empfehlung als Nahrungsmittel für Kranke und Kinder zu verdanken [6]).

1) Eugling, a. a. O. Vergl. auch J. König, Die menschlichen Nahrungs- und Genußmittel, Berlin 1893, II, S. 257.

2) Nach J. Sebelien soll im Colostrum das Globulin fast in ebenso großer Menge auftreten, wie das Laktalbumin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 179.

3) Vgl. u. anderen R. Krüger, Vierteljahresschrift über die Fortschritte der Chemie der Nahrungs- und Genußmittel, Bd. 7, 1892, S. 126.

4) Vgl. Teil I, S. 59 und 90.

5) O. Hammarsten, Jahresb. f. Tierchem., Bd. 16, 1886, S. 163.

6) Ueber die Zusammensetzung und Eigenschaften des Kefirs vergl.

Die käuflichen Kefirkörner sind nach den Untersuchungen von Kern [1]) nicht einheitlicher Natur, sondern ein Gemisch zweier symbiotischer Fermentorganismen, nämlich der in Zoogloeaform vorhandenen, milchsäurebildenden Dispora Caucasica und eines Hefepilzes, des Saccharomyces Kefir.

Will man mit Hilfe der käuflichen Kefirkörner das Getränk herstellen, so kann das Ferment nicht direkt benutzt werden, sondern es bedarf hierzu einer mehrtägigen Vorbereitung, um die Pilze zur Reife zu bringen.

Die lufttrockene Masse wird zu diesem Zweck in lauwarmes Wasser gelegt und abgewaschen. Hierauf digeriert man dieselbe unter öfterem Umschütteln 5—6 Tage lang mit etwa dem zehnfachen Gewicht abgekochter und auf 20° C gehaltener Milch, welche täglich durch Abspülen der Körner mit Wasser vollkommen zu entfernen und hierauf zu erneuern ist. Hat die Milch einen sauren Geruch angenommen, und sind die bis dahin am Boden des Gefäßes liegenden Kefirkörner in die Höhle gestiegen, so ist die Vorbereitung des Fermentes beendet.

Man übergießt nunmehr die durch Abspülen gereinigte Masse nochmals mit nicht zu viel Milch, läßt einen Tag stehen, koliert durch Gaze und gießt etwa je 75 ccm des Filtrats in saubere Champagnerflaschen, welche mit abgekochter und dann gekühlter Milch nahezu gefüllt und schließlich mit Stopfen und Draht gut verschlossen werden. Nach zwei- bis dreitägigem Stehen der Flaschen bei höchstens 15° C ist der Kefir zum Genuß fertig. Die in ihrer Hauptmenge auf dem Gazefilter bleibenden Pilze können zu vielen neuen Ansätzen dienen [2]).

---

besonders H. Krannhals, Ueber das kumysähnliche Getränk „Kefir“ und über den Kefirpilz, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 35, 1884, S. 18. H. Struve, Ueber Kefir, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 17, 1884, S. 1364. Eine Zusammenstellung von Kefiranalysen nebst ausführlichen Litteraturangaben findet sich bei Moisée Olschanetzky, Beiträge zur Chemie und Verdaungsfähigkeit des Kefirs, Innaug. Diss., Würzburg 1891.

1) E. Kern, Ueber ein neues Milchferment des Kaukasus, Botanische Zeitung, 1882, Nr. 16. W. Beyerinck, Kefir, Jahresber. f. Tierchem., Bd. 22, 1892, S. 181. Vgl. hiergegen H. Struve, a. a. O.

2) Vgl. hierüber die ausführlichen Angaben von H. Röttger, Kurzes Lehrbuch der Nahrungsmittelchemie, Leipzig 1894, S. 167.

Neunter Abschnitt.

Der Harn.

Der Harn enthält in wäßriger Lösung die Endprodukte des Stoffwechsels, soweit dieselben nicht durch die Lungen und die Haut den Organismus verlassen.

Mit dem Sekret der Nieren wird nämlich die Gesamtheit der disponibel gewordenen anorganischen Salze, fast der gesamte für die Ernährung nicht weiter verwendbare Stickstoff, sowie endlich ein großer Teil des aufgenommenen Wassers aus dem Körper eliminiert.

Die größte Menge des zur Ausscheidung gelangenden Kohlenstoffs dagegen verläßt als Kohlensäure den Organismus durch die Lungen. Nur ein geringer Bruchteil des Kohlenstoffs ist in den organischen Harnbestandteilen sowie in den Darmsekreten zu finden.

Der Rest des nicht durch den Harn abgeführten Wassers verdunstet an der perspirierenden Fläche der Lungen und durch die Haut.

Auf die verschiedenen Ausscheidungswege verteilen sich Kohlenstoff, Stickstoff, Wasser und die anorganischen Salze etwa in folgender Weise, wenn man die mittleren Mengen in Grammen in Betracht zieht, welche der erwachsene Mann unter normalen Verhältnissen bei mäßiger Bewegung in 24 Stunden ausscheidet.

	Nieren	Lunge	Haut	Darmschleimhaut
Wasser [1]	1200—1700	400	600	100
Kohlenstoff	10	270 [3]	2,3 [4]	3
Stickstoff	15,6 [2]	—	Nur bei sehr starkem Schwitzen unwesentliche Mengen	0,9 [5]
Anorganische Salze	26	—		unbestimmte Mengen

Da sich demnach im Harn fast die ganze Stickstoffmenge vorfindet, welche aus dem Zerfall der Eiweißkörper und der albumi-

---

1) Sowohl die Gesamtwasserausscheidung als auch die Verteilung derselben auf Nieren, Lunge und Haut unterliegt je nach den äußeren Umständen so bedeutenden Schwankungen, daß sich kaum ein allgemeines Maß hierfür angeben läßt. Vgl. auch Teil I, S. 319.

2) Vgl. Teil I, S. 280.

3) Dieser Kohlenstoffmenge entsprechen 1000 g Kohlensäure, welche etwa im Mittel nach Pettenkofer und Voit expiriert werden.

4) Vgl. N. Schierbeck, Die Kohlensäure- und Wasserausscheidung der Haut, Du Bois' Arch. 1893, S. 116.

5) Vgl. Teil I, S. 280.

noïden Stoffe sich bildet, so giebt die quantitative Bestimmung des Harnstickstoffs unter Berücksichtigung der geringen Stickstoffmengen, welche mit den Verdauungssekreten in den Darm ergossen werden, einen sicheren Aufschluß über den Verlauf des normalen Eiweißstoffwechsels und über dessen pathologische Abweichungen.

Geht schon hieraus die Wichtigkeit der Harnanalyse für die Physiologie und Pathologie hervor, so wird dieselbe besonders für die letztere von hohem Werte durch die Thatsache, daß bei bestimmten Erkrankungen dem normalen Harn fremde und daher diagnostisch wichtige Stoffe durch die Nieren zur Ausscheidung gelangen.

Die Reaktion des frisch gelassenen, normalen menschlichen Urins sowie desjenigen der Karnivoren ist eine saure, aber nicht infolge der Anwesenheit freier Säuren, sondern durch die Gegenwart saurer Salze.

Der Harn enthält an Säuren besonders Salzsäure, Phosphorsäure und Schwefelsäure, ferner Harnsäure, Hippursäure, Phenacetursäure, einige aromatische Oxysäuren und bisweilen Oxalsäure.

Von basischen Stoffen finden sich dagegen im Harn, abgesehen von einigen organischen, in unwesentlichen Mengen auftretenden Verbindungen dieser Art, Kali, Natron, Kalk, Magnesia und Ammoniak.

Die Ermittelung der sauren und basischen Aequivalente im normalen Harn hat nun ergeben, daß die Menge sämtlicher fixer Basen gerade hinreichen würde, um die beiden vorhandenen stärksten Säuren, nämlich die Schwefelsäure und Salzsäure, zu neutralen Salzen abzusättigen.

Weiter hat sich aus den Ammoniakbestimmungen feststellen lassen, daß die Aequivalente der übrigen, außer der Schwefel- und Salzsäure im Harn vorhandenen Säuren durch das vorhandene Ammoniak abgesättigt werden können, aber nur insoweit, daß saure Ammoniaksalze entstehen. Damit ist indessen nicht gesagt, daß im Harn die fixen Alkalien sämtlich an Salz- und Schwefelsäure und das Ammoniak lediglich an die übrigen Säuren gebunden sei. Die Säuren und Basen verteilen sich vielmehr im Urin, wie in jeder Lösung, ihren Aciditäts- und Massenverhältnissen entsprechend. So herrscht im allgemeinen die Vorstellung, daß die saure Reaktion des normalen Harns durch Monocalcium- und Mononatriumphosphat bedingt sei.

Es hat sich weiter durch Versuche an Menschen und Hunden feststellen lassen, daß auch nach dem Eingeben von Mineralsäuren bis zu einer gewissen Grenze niemals freie Säuren im Harn auftreten. Dagegen findet sich daselbst das Ammoniak unter diesen Umständen stets entsprechend so weit vermehrt, daß die in gesteigerter Menge vorhandenen Säuren, wie unter normalen Verhältnissen, zu sauren Salzen abgesättigt sind [1]). Weiter ist der Gehalt des Urins an Harnstoff hiernach gerade um so viel vermindert, als sich aus dem Stickstoff des vermehrten Ammoniakquantums Harnstoff hätte bilden können. Ja durch weitere Steigerung der Säuregaben kann

---

1) F. Walter, Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 7, 1877, S. 148. Coranda, Ueber das Verhalten des Ammoniaks im menschlichen Organismus, ebendas., Bd. 12, 1880, S. 76. Vgl. auch C. Gaehtgens, Ueber Ammoniakausscheidung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 36.

man es dahin bringen, daß bei weitem der größte Teil des Harnstoffes im Urin verschwindet und der Stickstoff im wesentlichen in der Form von Ammoniak zur Ausscheidung gelangt.

Umgekehrt haben zahlreiche Beobachtungen gelehrt, daß durch die vermehrte Zufuhr von fixen Alkalien, z. B. von Natriumbikarbonat, die Menge der Ammoniaksalze des normalen Harns allmählich abnimmt und durch äquivalente Menge Harnstoff ersetzt wird. Durch diese Maßnahmen kann man das Ammoniak des normalen Harns fast vollkommen durch die entsprechende Menge Harnstoff substituieren [1]).

Aus den angeführten Thatsachen läßt sich folgern, daß die Ammoniakmengen im normalen Harn des Menschen und des Hundes einer regulierenden Einrichtung ihr Auftreten verdanken. Und zwar besteht diese Regulation offenbar darin, daß die in den Geweben entstehenden Säuren, falls zu ihrer Absättigung die mit der Nahrung aufgenommenen fixen Basen nicht genügen, an Ammoniak gebunden werden, welches dann nicht als Harnstoff, wie bei genügender Zufuhr von Alkalien, sondern in der Form von sauren Ammoniaksalzen zur Ausscheidung gelangt. Durch diese Einrichtung wird ersichtlich die Alkalescenz der Säftemasse dem Einflusse der wechselnden Ernährungsverhältnisse und des Stoffwechsels entzogen und somit konstant erhalten.

Wie jede regulierende Funktion, so hat natürlich auch dieser Mechanismus der vikariierenden Säurebindung in den Geweben durch Ammoniak eine Grenze. Wird der Darm mit verdünnten Mineralsäuren, namentlich durch wiederholte Gaben, überschwemmt, so können dieselben im Organismus nicht mehr gebunden werden. Indem die normale Alkalescenz der Säftemasse schwindet und freie Säuren im Harn nachweisbar werden, gehen die betreffenden Individuen unter dem Bilde der Säurevergiftung [2]) — Absinken der Eigentemperatur, Dyspnoë und Somnolenz — im Kollaps zu Grunde. Nur durch schleunige subkutane Zufuhr von Natriumkarbonat tritt in diesem Zustande wieder Erholung ein. Das Schwinden der Blutalkalescenz läßt sich bei den vergifteten Tieren durch die beträchtliche Abnahme der Kohlensäure des Blutes deutlich feststellen. Das letztere ist infolge der Absättigung seiner fixen Alkalien durch die Mineralsäuren nicht mehr imstande, die Kohlensäure chemisch zu binden, welche somit vom Blute nur noch in geringer Menge absorbiert werden kann. Hierdurch wird ersichtlich eine Stauung der Kohlensäure in den Geweben herbeigeführt, welche mit der Erstickung endigen muß.

Im Gegensatz zum Menschen und zum Hunde sind die Pflanzenfresser schon gegen geringe Gaben von freien Mineralsäuren sehr empfindlich. Sie sterben hiernach sehr leicht an Säurevergiftung. Bei ihnen findet also die dem Organismus des Menschen und der

---

1) Salkowski und J. Munk, Ueber die Beziehungen der Reaktion des Harns zu seinem Gehalt an Ammoniaksalzen, Virchow's Arch., Bd. 71, 1877, S. 500—509. E. Hallervorden, Ueber das Verhalten des Ammoniaks im Organismus und seine Beziehungen zur Harnstoffbildung, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 10, 1879, S. 124. J. Munk, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1879, S. 45.

2) F. Walter, a. a. O. Vgl. auch O. Schmiedeberg, Grundriß der Arzneimittellehre, 1888, S. 215.

Karnivoren eigene Regulierung der Blutalkalescenz durch das vikariierende Auftreten von Ammoniak in den Geweben nur innerhalb enger Grenzen statt. Diese Funktion hat sich offenbar bei ihnen durch Uebung nicht in ausgedehnter Weise entwickeln können, weil den Herbivoren mit der Nahrung basische Stoffe stets in bedeutendem Ueberschuß zugeführt werden. Ammoniaksalze finden sich denn auch im normalen Harn der Pflanzenfresser gar nicht oder nur in minimalen Mengen. Selbst nach der Verfütterung von Ammoniumchlorid neben Kartoffeln an Kaninchen wird regelmäßig der größte Teil des Salzes in den Geweben zersetzt, indem sich durch Wechselwirkung mit dem Alkali der Säfte einerseits Chlornatrium und andererseits Ammoniumkarbonat bildet, welch letzteres dann als Harnstoff im Urin erscheint [1]).

Um auf die saure Reaktion des Harns vom Menschen und den Karnivoren zurückzukommen, so ist dieselbe nach den obigen Ausführungen, abgesehen von der übermäßigen künstlichen Säurezufuhr, unter allen Umständen in gewissen Schranken gehalten.

Dagegen kann eine Abstumpfung dieser sauren Reaktion unter gewissen Ernährungsverhältnissen erfolgen, so daß der Urin neutral oder selbst deutlich alkalisch wird.

Wie bereits angedeutet wurde, ist der Gehalt der Säftemasse an fixen Alkalien zu jeder Zeit ein ganz bestimmter und durchaus konstant bleibender. Dies wird einerseits dadurch erreicht, daß der Organismus, um einer Verarmung der Säftemasse an fixem Alkali durch das Auftreten von Säuren zu begegnen, je nach Bedürfnis in den Geweben Ammoniak entstehen läßt. Andererseits aber wird nun auch, sobald ein Ueberschuß an fixem Alkali aus dem Darm zur Resorption gelangt, dasselbe sogleich in den Harn befördert.

Nur deshalb ist der normale, in der Regel ammoniakfreie Urin der Pflanzenfresser stets alkalisch. Zwar finden sich in den vegetabilischen Futtermitteln dieser Tiere nicht direkt basische Stoffe, dagegen sind darin reichlich pflanzensaure Kalisalze enthalten, welche nach der Resorption schnell zu Kaliumkarbonat oxydiert werden.

Führt man künstlich den Herbivoren animale Nahrung zu oder läßt sie hungern, so entleeren sie bald einen sauren, nunmehr auch ein entsprechendes Quantum von Ammoniak enthaltenden Harn. Die alkalische Reaktion des Urins bei den Pflanzenfressern ist demnach keineswegs in ihrer Konstitution begründet, sondern lediglich durch ihre gewöhnliche Ernährungsweise bedingt.

Ebenso wie die Herbivoren, so secerniert auch der Mensch und die Karnivoren einen neutralen und selbst deutlich alkalischen Urin nach der Einnahme von etwas Natriumbikarbonat. Dieselbe Erscheinung des alkalischen Urins tritt ein, wenn die menschliche Nahrung vorwiegend aus Gemüse und Kartoffeln besteht, welche reich sind an apfelsaurem Kali. Daß dagegen die einseitige Ernährung mit Brot nicht den gleichen Effekt erzielen kann, wird daraus verständlich, daß die Cerealien keine pflanzensauren Salze ent-

---

1) E. Salkowski, Ueber den Vorgang der Harnstoffbildung im Tierkörper und den Einfluß der Ammoniaksalze auf denselben, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 26. J. Munk, Ueber das Verhalten des Salmiak im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 29. Hier findet sich auch die übrige Litteratur.

halten, dagegen viel schwefelreiches Eiweiß, welches in den Geweben bei der Oxydation Schwefelsäure liefert. BUNGE [1]) fand den Harn eines jungen Mannes, welcher einige Tage lediglich mit Brot, und hierauf ausschließlich mit Rindfleisch ernährt wurde, unter beiden Ernährungsverhältnissen etwa gleich sauer.

Eine alkalische Reaktion des menschlichen Harns, welche durch fixes Alkali hervorgerufen wird, ist demnach meist auf eine abnorme Ernährungsweise zurückzuführen.

Indessen kommt noch ein anderes Moment für diese Erscheinung in Betracht. Bei der Einführung von Speisen in den Magen wird von den Epithelien der Magenschleimhaut freie Salzsäure produziert. Da diese aus dem Kochsalz, einer neutral reagierenden Verbindung, gebildet wird, muß zugleich auch basisches Natriumkarbonat entstehen, welches ins Blut zurückwandert und die Alkalescenz desselben vermehren würde, falls nicht sogleich eine entsprechende Menge Alkali in den Harn befördert würde. Deshalb ist auch unter normalen Ernährungsverhältnissen der im Beginn der Magenverdauung aus dem Ureter entströmende Harn neutral oder sogar alkalisch, während die gesamte nach einer Mahlzeit aus der Blase entleerte Harnportion mindestens doch einen geringeren Aciditätsgrad als in der Norm aufweist, aber auch nicht selten annähernd neutral oder sogar alkalisch gefunden wird [2]).

Die alkalische Reaktion des menschlichen Harns durch fixes Alkali besitzt demnach keinerlei pathologische Bedeutung, wenn man von den seltenen Beobachtungen absieht, wo die Resorption alkalischer Transsudate oder alkalischer Blutsalze nach Blutergüssen in den Darm oder endlich der Verlust von Salzsäure nach anhaltendem Erbrechen in leicht erklärlicher Weise eine alkalische Harnreaktion zur Folge hatte [3]).

Anders dagegen ist eine Alkalescenz des frischgelassenen Harns aufzufassen, welche durch die Gegenwart von Ammoniumkarbonat hervorgerufen wird. Diese ist stets das Symptom einer komplizierten Cystitis. Letztere bedingt an und für sich durchaus noch keinen alkalischen Urin. Gelangen dagegen durch unvorsichtiges Katheterisieren oder von der erkrankten Harnröhre aus gewisse Bakterien in die Blase, so können diese daselbst, namentlich bei zufällig vorhandener Urinstauung, eine eigentümliche Veränderung des Harns bewirken, infolge deren der Harnstoff durch Hydratation allmählich in Ammoniumkarbonat übergeht. Sobald dieses im Ueberschuß vorhanden ist, wirkt es stark reizend auf die Schleimhaut, Blennorrhöe und selbst Gangrän derselben hervorrufend. Dieser Prozeß kann sich endlich auch auf die übrigen Harnwege bis ins Nierenbecken

1) G. BUNGE, Lehrbuch der physiol. Chem., 1894, S. 327.

2) Vgl. G. STICKER u. C. HÜBNER, Ueber Wechselbeziehungen zwischen Sekreten und Exkreten des Organismus, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 12, 1887, S. 114. Vgl. auch O. T. RINGSTEDT, Studien über die Acidität des Menschenharns unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen, Refer. in dem Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 20, 1890, S. 196.

3) Vgl. hierüber QUINCKE, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 7, 1884, Suppl. S. 22. G. STICKER u. C. HÜBNER, a. a. O. Vgl. ferner E. SCHOMNOW-SIMANOWSKY, Ueber den Magensaft und das Pepsin bei Hunden, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 33, 1895, S. 336.

fortpflanzen. Die in Rede stehende Veränderung des Urins wird als Harnfäulnis oder ammoniakalische Harngärung bezeichnet.

Dieselbe erleidet früher oder später jeder Harn, wenn man ihn an der Luft stehen läßt, da die specifischen Fermentorganismen der Harnstoffzersetzung, namentlich der Micrococcus und das Bacterium ureae, weit verbreitet sind. Man hat eine ganze Reihe derartiger Mikroben beschrieben [1]). Daß einige von ihnen ein intracellular wirkendes Enzym beherbergen, welches, in Wasser gelöst, die Umsetzung des Harnstoffes zu Ammoniumkarbonat auch nach der Abtötung der fermentativen Zellen bewirkt, wurde schon früher (vgl. Teil I, S. 76—77) besprochen. Begünstigt wird der Eintritt der alkalischen Gärung des Harns besonders durch Erwärmung desselben auf Körpertemperatur, durch Abstumpfung der sauren Reaktion mittels Soda, durch Verdünnung mit Wasser, sowie durch Zusatz von etwas Albumose- oder Eiweißlösung.

Ob die alkalische Reaktion eines Harns durch ammoniakalische Harngärung oder durch fixes Alkali bedingt ist, läßt sich leicht dadurch entscheiden, daß ein rotes Lakmuspapier, in den Harn getaucht, beim Trocknen wieder rot wird, falls das flüchtige Ammoniumkarbonat seine Farbenwandlung in Blau bedingt hatte. Außerdem entweichen nur aus dem gärenden Harn Dämpfe von Ammoniumkarbonat, welche ein mit Quecksilberoxydulnitrat getränktes Filtrierpapier schwarz färben und um einen mit Salzsäure befeuchteten Glasstab die Bildung von Salmiaknebeln veranlassen. Endlich finden sich nur im Bodensatz des gärenden Harns reichlich Krystalle von phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia sowie von harnsaurem Ammoniak, wie bald erörtert werden soll.

Um die Acidität verschiedener Harne zu vergleichen, ist das direkte Titrieren bestimmter Volumina mit $^1/_{10}$-Normalnatronlauge nach der Färbung mit Lakmus nicht ausführbar, weil dieser Indikator bei gleichzeitiger Gegenwart von einfach- und zweifachsauren Phosphaten keinen distinkten Farbenwandel zeigt. Weiter kommt man schon, wenn man zu diesem Zweck Phenolphtaleïn benutzt, nachdem man den Harn zur Verminderung seiner Eigenfärbung mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt hat [2]). Die immerhin störende Einwirkung der Phosphate läßt sich übrigens mit Leichtigkeit ausschalten.

Um dies zu erreichen, macht man z. B. 50 ccm Harn durch Zusatz von 25 ccm $^1/_{10}$-Normalnatronlauge stark alkalisch, erhitzt zum

---

1) Vgl. v. Jaksch, Studien über den Harnstoffpilz, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 395. Hier findet sich die ältere Litteratur. A. Landureau, Compt. rend., Bd. 99, 1884, S. 877. Leube und Graser, Ueber die ammoniakalische Harngärung, Virchow's Arch., Bd. 100, 1885, S. 555. Warrington, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 21, 1888, Refer. S. 739.

2) Von E. Freund und G. Toepfer sind zu demselben Zweck noch einige andere Farbstoffe, besonders alizarinsulfonsaures Natrium empfohlen worden (vgl. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 84 sowie Bd. 20, 1895, S. 455). Doch soll nach Lieblein auch dieser Farbstoff im Harn keineswegs einen scharfen Farbenwandel erkennen lassen (vgl. V. Lieblein, Ueber die Bestimmung der Acidität des Harns, ebendas., Bd. 20, 1895, S. 81 sowie Bd. 21, 1896, S. 97).

Sieden[1]), setzt 25 ccm Bariumchloridlösung von genügender Konzentration hinzu, um alle Phosphorsäure auszufällen, filtriert nach dem Umschütteln durch ein trockenes Filter genau 50 ccm Flüssigkeit (gleich 25 ccm Harn) ab, färbt dieselbe mit Phenolphtaleïn und titriert mit $^1/_{10}$-Normalschwefelsäure bis zum Eintritt der neutralen Reaktion. Je weniger Schwefelsäure hierzu verbraucht wird, um so saurer war der ursprüngliche Harn.

Dieses Verfahren, stets unter denselben Bedingungen ausgeführt, liefert für vergleichende Zwecke, auf welche es bei der Aciditätsbestimmung von Harnen wohl lediglich ankommt, durchaus genügende und brauchbare Resultate.

Neuerdings hat endlich Lieblein[2]) vorgeschlagen, anstatt der Acidität eines Harnes die Phosphorsäure zu bestimmen, welche in demselben als zweifach-saures Phosphat enthalten ist, indem er diese Phosphorsäure als das wirkliche Maß für die Harnacidität betrachtet. Ob diese Behauptung unter allen Umständen gerechtfertigt ist, muß vorläufig dahingestellt bleiben. Außerdem aber erscheint die Bestimmung der zweifach-sauren Phosphate nach Freund[3]) viel zu kompliziert, als daß sie ohne weiteres empfohlen werden könnte.

Die Bildung des Harns geschieht durch eine specifische Thätigkeit der Nierenepithelien, welche aus dem Blute, bezw. der Lymphe diejenigen Substanzen sammeln, welche die normale Zusammensetzung der Säfte zu stören drohen, um diese Stoffe dann in gelöstem Zustande in die Harnkanälchen zu befördern.

So sahen wir, daß jede in den Säften überschüssige Menge von Natriumkarbonat sofort von den Nieren aufgenommen und in den Harn befördert wird. Dasselbe geschieht mit dem überschüssigen Kochsalz und Dinatriumphosphat, während die Endprodukte des Stoffwechsels, also besonders der Harnstoff, die anorganischen Ammoniaksalze und die Harnsäure fortwährend möglichst vollkommen eliminiert werden.

Weniger leicht ist das Konstantbleiben der Blutalkalescenz zu erklären in den Fällen, wo die aufgenommenen fixen Alkalien, wie in der Regel beim Menschen und den Karnivoren, nicht hinreichen, um die sauren Harnbestandteile völlig abzusättigen, wo also ein saurer Harn aus dem alkalischen Blute sich bildet.

Denn die sauren Salze des Harns können in dem alkalischen Blute unmöglich vorhanden sein. Sie müssen sich vielmehr erst in den Nieren bilden, wobei naturgemäß zugleich alkalische Verbindungen entstehen, welche in das Blut zurückbefördert werden. Hierbei wird vielleicht die Kohlensäure eine Rolle spielen. Wirkt dieselbe z. B. auf das alkalische Dinatriumphosphat, so kann aus demselben neben dem sauren Mononatriumphosphat das alkalische Mononatriumkarbonat hervorgehen:

$$\mathrm{CO}\begin{matrix}\mathrm{OH}\\\mathrm{OH}\end{matrix} + \mathrm{PO}\begin{matrix}\mathrm{ONa}\\\mathrm{ONa}\\\mathrm{OH}\end{matrix} = \mathrm{PO}\begin{matrix}\mathrm{ONa}\\\mathrm{OH}\\\mathrm{OH}\end{matrix} + \mathrm{CO}\begin{matrix}\mathrm{ONa}\\\mathrm{OH}\end{matrix}.$$

---

1) Vgl. E. Voit, Die Aciditätsbestimmungen in tierischen Flüssigkeiten, Sitzungsber. der Ges. f. Morphol. u. Physiol. in München, Bd. 5, 1890, S. 1—2.

2) V. Lieblein, a. a. O. S. 64 u. ff.

3) Freund, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1892, S. 689.

Wird das erstere an den Harn, das letztere dagegen an das Blut abgegeben, so ist die Säftemasse von überschüssiger Phosphorsäure befreit, ohne daß die Alkalescenz der Säftemasse abgenommen hätte.

Durch aktive Zellthätigkeit scheint auch der größte Teil des Harnwassers aus den MALPIGHI'schen Gefäßknäulen in die BOWMAN-schen Kapseln überzutreten, um so ebenfalls in das System der Harnkanälchen zu gelangen.

Die Durchsichtigkeit des sauren Harns ist unmittelbar nach seiner Entleerung anscheinend eine vollkommene. Läßt man ihn aber stehen, so bildet sich ein leichtes Wölkchen (Nubecula), das sich allmählich zu Boden senkt. Die mikroskopische Untersuchung der abfiltrierten Trübung zeigt, daß sie aus geformten Elementen besteht. Man findet darin die verschiedenen Epithelien der Harnwege, namentlich des Nierenbeckens, der Ureteren und der Harnblase, sowie vereinzelte runde, stark granulierte Schleimkörperchen. Diesen zelligen Elementen mischen sich bei längerem Stehen häufig braune Harnsäurekrystalle bei, indem bei Zimmertemperatur das saure Natriumurat des Harns unter Abscheidung von Harnsäure sein Natron an das gleichfalls vorhandene Mononatriumphosphat abgiebt, so daß aus letzterem Dinatriumphosphat entsteht [1]).

Alle übrigen organischen Sedimente, namentlich Eiter- und Blutkörperchen sowie die schlauchförmigen Abgüsse der Harnkanälchen, die sogenannten Harncylinder, sind pathologisch.

In der Kälte, namentlich bei 0° C stehen gelassen, wird ein genügend saurer Harn in seiner ganzen Menge allmählich trüb, indem sich aus ihm ein lehmgelbes bis lebhaft rosenrotes amorphes Pulver (Sedimentum lateritium oder Ziegelmehlsediment) abscheidet.

Der Niederschlag besteht im wesentlichen aus saurem harnsaurem Natron, dem sich wohl auch das entsprechende Kali-, Kalk- und Magnesiasalz beimischen. Die Färbung beruht auf der Eigenschaft der Urate, gewisse Farbstoffe des Harns mit niederzureißen.

Das Sedimentum lateritium entsteht, weil das saure harnsaure Natron in kaltem Wasser viel schwerer löslich ist als bei Körpertemperatur. Ist daher der Harn an diesem Salze relativ reich, so genügt oft schon seine Abkühlung auf Zimmertemperatur, namentlich im Winter, um die Uratausscheidung langsam erfolgen zu lassen.

Durch künstlichen Zusatz einer Lösung von neutralem harnsaurem Natron zu saurem Harn gelingt es leicht, die sauren Urate desselben soweit zu vermehren, daß sich die Flüssigkeit schon bei ihrer Abkühlung durch Hineinstellen in kaltes Wasser momentan lehmartig trübt, um beim Erwärmen schnell wieder Aufhellung zu erfahren.

Es ist somit verständlich, daß in einem sauren Harn um so leichter ein Sedimentum lateritium auftreten wird, je konzentrierter er ist. Dementsprechend beobachtet man es namentlich nach starken Wasserverlusten durch Schwitzen (im Fieber) und nach profusen Diarrhöen, ohne daß dieses Sediment an und für sich eine pathologische Bedeutung hätte.

Das neutrale harnsaure Natron ist im Wasser bei jeder Temperatur viel leichter löslich als das saure Salz. Daher erscheint das Sedimentum lateritium nie im neutralen oder alkalischen Harn, auch

---

1) Vgl. C. VOIT und HOFMANN, Ueber das Zustandekommen der Harnsäuresedimente, Sitzungsber. d. Bayr. Akad., 1867, II, S. 279.

wenn derselbe in Eiswasser gestellt wird. Neutralisiert man z. B. einen sauren Harn annähernd mit wenig Natronlauge, so daß er nur noch schwach saure Reaktion besitzt, so bleibt derselbe beim Abkühlen auf 0° völlig klar, bildet aber bei dieser Temperatur momentan ein Sedimentum lateritium, wenn man nun tropfenweise Essigsäure hinzufügt und dadurch das neutrale Natriumurat in das saure Salz überführt.

Der Nachweis eines Uratsediments geschieht sehr einfach durch gelindes Erwärmen des Harns, wobei der Niederschlag leicht und vollkommen in Lösung geht.

Jeder alkalische Harn ist stets mehr oder weniger getrübt. Die Fällung setzt sich größtenteils zu Boden, bildet aber unter Umständen auch an der Oberfläche eine dünne, bisweilen irisierende Schicht. Diese Trübung des alkalischen Harns besteht in jedem Falle aus amorphem, gallertigem neutralem Calciumphosphat, welches auch aus jedem sauren Harn ausfällt, wenn man denselben künstlich alkalisch macht.

Ferner wird meist auch Calciumkarbonat gefunden. Dieses bildet ein sandiges Pulver, welches mikroskopisch als hantelförmige Aggregate oder als größere, konzentrisch geschichtete Kugeln erscheint.

In einem Harn, dessen Alkalescenz durch die alkalische Harngärung bedingt ist, findet man ferner neben diesen beiden Kalksalzen regelmäßig und reichlich auch phosphorsaure Ammoniak-Magnesia (Tripelphosphat), in der Form größerer prismatischer Krystalle des rhombischen Systems, welche oft die sogenannte Sargdeckelform zeigen. Ferner enthält ein solcher in Gärung befindlicher Urin häufig das verhältnismäßig schwer lösliche harnsaure Ammoniak in der Form gelber Kugeln, die gern Stechapfelform annehmen.

Der durch ammoniakalische Gärung alkalische Harn ist somit bedeutend trüber als jener frisch gelassene Harn, dessen Alkalescenz lediglich durch fixe Alkalien bedingt wird. Daß sich in letzterem weder phosphorsaure Ammoniak-Magnesia, noch harnsaures Ammoniak bilden können, wird aus dem früher erörterten Fehlen fast aller Ammoniaksalze verständlich.

Als seltenes Harnsediment soll hier endlich noch der oxalsaure Kalk erwähnt werden.

Dieser findet sich vorwiegend bei alkalischer Reaktion, gleichviel wodurch sie veranlaßt wird, gelangt aber auch aus saurem Harn bei dessen Abkühlung mit dem Sedimentum lateritium zur Ausscheidung. Das Kalkoxalat bildet stark lichtbrechende, in Essigsäure unlösliche Krystalle, (Quadratoktaëder), welche meist eine sogenannte Briefcouvertform zeigen. Aber auch sphäroïde Sanduhrformen werden beobachtet [1]).

Das specifische Gewicht des Harns wird in der Regel auf 1 Liter bezogen. Unter normalen Verhältnissen, je nach der Flüssigkeitsaufnahme, schwankt dasselbe beim Menschen zwischen 1002 und 1020, meist nur zwischen 1017 und 1020, selten werden nach starkem Schwitzen höhere Werte gefunden. Auch unter pathologischen Ver-

---

1) Beschreibung und Abbildungen dieser Oxalatkrystalle finden sich besonders bei Fürbinger, Bemerkungen über die Erscheinungsform der oxalsauren Krystalle im Harnsediment, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 16, 1875, S. 519—526.

hältnissen ändern sich diese Zahlen kaum, nur der Diabetes macht eine Ausnahme. Bei dieser Krankheit kann das specifische Gewicht bis auf 1040 ansteigen. Die Bestimmung des specifischen Gewichts geschieht praktisch lediglich durch das Aräometer (Urometer). Die Zahlen sind hier auf 2 Spindeln (1000—1020 u. 1020—1040) verteilt und bis auf die 4. Decimale bestimmbar. Der Harn muß vorher stets auf 15° C gebracht werden.

Die Farbe des normalen Harns ist ein mehr oder weniger gesättigtes Gelb. Diese Färbung geht in ihrer Intensität unter physiologischen Verhältnissen stets Hand in Hand mit dem specifischen Gewicht. Sehr dunkle Harne werden als „hochgestellte“ bezeichnet.

Unter pathologischen Verhältnissen dagegen braucht die Färbung mit dem specifischen Gewicht nicht gleichen Schritt zu halten. So sind diabetische Harne regelmäßig blaß und besitzen dennoch ein sehr hohes specifisches Gewicht. Auffallend hochgestellte Harne ohne entsprechende Vermehrung des specifischen Gewichts werden dagegen im Fieber und bei manchen Leberkrankheiten beobachtet. Hier handelt es sich also um eine einseitige Vermehrung des Harnfarbstoffs. Gelbgrüne bis gelbbraune Färbung zeigt der Harn beim Ikterus, während eine mehr oder weniger braunrote Farbe auf die Anwesenheit von Blutfarbstoff hindeutet.

Die normale Harnmenge beträgt für den Erwachsenen 1200 — 1700 ccm in 24 Stunden, das heißt pro Kilo in einer Stunde annähernd etwa 1 ccm. Säuglinge dagegen entleeren, auf 1 Kilo berechnet, etwa 4mal soviel Harn als der Erwachsene. Während des Schlafes vermindert sich die Harnproduktion erheblich. In dem Harnwasser befinden sich etwa 60 g (3,5—4,0 Proz.) fester Stoffe gelöst, von denen 26 g anorganischer und 34 g organischer Natur sind.

Die 24-stündige Harnmenge kann indessen unter gleichzeitiger Verminderung des specifischen Gewichts durch abnorm gesteigerte Wasseraufnahme bedeutend vermehrt werden (Urina potus)[1]. Umgekehrt beobachtet man eine verminderte Harnmenge unter gleichzeitiger Erhöhung des specifischen Gewichts nach verminderter Flüssigkeitsaufnahme sowie nach starkem Schwitzen.

Durch Tierversuche und Beobachtungen am Menschen ist indessen festgestellt, daß die Menge des Harnwassers zunimmt, nicht nur mit dem Wasserreichtum des Blutes, sondern auch mit der vermehrten Geschwindigkeit des Blutstromes in den Nierenarterien[2], welche sehr häufig, aber durchaus nicht immer mit einem gesteigerten Blutdruck parallel geht. Auf diese beiden Faktoren lassen sich, abgesehen von der direkten Reizung der harnabsondernden Epithelien, alle Erscheinungen der abnorm vermehrten Harnmenge zurückführen.

Eine andauernde pathologische Vermehrung der Harnmenge (Polyurie) findet man beim Diabetes mellitus und insipidus sowie beim

1) Vergl. C. Westphal, Virchow's Arch., Bd. 18, 1860, S. 509. R. Ferber, Arch. f. Heilkunde, 1860, I, S. 244. F. Falck, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 12, 1876, S. 405.

2) Vgl. R. Heidenhain in Hermann's Handbuch d. Physiol., Bd. 5, 1880, S. 309. Paneth, Ueber den Einfluß venöser Stauung auf die Menge des Harns, Pflüger's Arch., Bd. 39, 1886, S. 515. H. Senator u. J. Munk, Ueber den Einfluß venöser Stauung auf den Harn, Med. Centralbl. 1887, S. 33. J. Munk, Virchow's Arch., Bd. 107, 1887, S. 291.

Beginn der Schrumpfniere und verschiedenen centralen Neurosen, während Oligurie im Beginn der akuten Nephritis, bei Stauungen im venösen System sowie bei der Cholera zu beobachten ist. Bei letzterer Erkrankung kann sich die Oligurie bis zur Anurie steigern.

Ist die Abscheidung der specifischen Harnbestandteile andauernd eine ungenügende, wobei nicht notwendigerweise Anurie zu herrschen braucht, so erfolgt schließlich Urämie, das heißt die Ansammlung von Harnbestandteilen im Blut mit ihren deletären Folgen [1]).

Der mit dem Harn zur Ausscheidung gelangende Stickstoff ist daselbst vorwiegend in zwei organischen Verbindungen enthalten.

Bei den Säugetieren, Amphibien [2]) und Fischen [3]) sowie bei den Lamellibranchiaten [4]) findet sich als Hauptendprodukt des Stickstoffumsatzes Harnstoff, während bei den Vögeln [5]) und Reptilien sowie bei den Landschnecken und Arthropoden [6]) die Harnsäure quantitativ alle übrigen sticktoffhaltigen Harnbestandteile bei weitem übertrifft.

---

1) Am Zustandekommen der Urämie sind wahrscheinlich mehr oder weniger sämtliche normale Harnbestandteile beteiligt. Vgl. hierüber Leube, Die Urämie, bei Salkowski u. Leube, Die Lehre vom Harn, Berlin 1882, S. 323, wo sich eine historische Uebersicht der älteren Vorstellungen findet. Von manchen Autoren werden noch besondere hypothetische „Harngifte“ oder aber Umwandlungsprodukte der normalen Harnbestandteile für die urämischen Erscheinungen in Anspruch genommen. Doch liegen für derartige Annahmen zur Zeit keinerlei beachtenswerte Thatsachen vor. Vgl. hierüber Feltz u. Ritter, Compt. rend., Bd. 102, 1886, S. 880, sowie namentlich M. Stadthagen, Ueber das Harngift, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 15, 1888, S. 383. Hier ist die ältere Litteratur eingehend besprochen. Von neueren, in ihren Resultaten vielfach voneinander abweichenden Arbeiten sind zu erwähnen: F. Falk, Ueber Allgemeinerscheinungen bei gestörter Harnabscheidung, Berliner klin. Wochenschr., 1888, No. 13 u. 14. R. von Jaksch, Deutsche med. Wochenschr., 1888, No. 40 u. 41. A. Hirschler, Experimental-Untersuchungen zur urämischen Diarrhöe, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 21, 1891, S. 449. R. v. Limbeck, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 30, 1892, S. 180. R. Gumlich, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 33. Weitere Arbeiten, namentl. französischer Autoren, finden sich bei Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen, Stuttgart 1893, S. 728.

2) E. Nebelthau, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 7, 1889, S. 129.

3) D. Rywosch, Allgemeines über den Tierharn, Wiener mediz. Wochenschrift 1893, No. 47 u. 48, Sep. S. 1.

4) Letellier, Die Urinfunktion bei den acephalen Mollusken etc., Compt. rend., Bd. 112, 1891, S. 56.

5) Im Guano, den Exkrementen von Seevögeln, findet sich allerdings neben der Harnsäure viel Guanin. Indessen stammt letzteres wohl aus der Nahrung dieser Vögel (Herter, Hoppe-Seyler's med.-chem. Untersuch., Heft 4, 1871, S. 584). Die ihnen zur Speise dienenden Fische enthalten nämlich in ihren Schuppen reichlich Krystalle von Guanin. C. Voit, Zeitschr. f. wissensch. Zool., Bd. 15, 1865, S. 515. W. Kühne u. H. Sewall, Unters. aus d. physiol. Inst. zu Heidelberg, Bd. 3, 1880, S. 221. W. Krukenberg u. A. Ewald, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 1, 1883, S. 154.

6) Rywosch, a. a. O., S. 2.

Nur bei einigen niederen Tierklassen, nämlich bei den Spinnen [1]) und einigen Anneliden [2]) ist die Harnsäure durch das ihr nahe verwandte Guanin vertreten [3]).

Diese scheinbar tiefgreifende Differenz in der Art des Stoffwechsels bei den verschiedenen Tierklassen ist dem Verständnis erheblich näher gerückt, seitdem wir wissen, daß sowohl die Hauptmenge des Harnstoffs im Harn der Säuger, als auch diejenige der Harnsäure im Urin der Vögel erst einer sekundären, in der Leber sich vollziehenden Synthese ihre Entstehung verdankt.

Nach unseren früheren Ausführungen (vergl. Teil I, S. 254—257) scheint bei allen Tieren der Hauptanteil des Eiweißstickstoffs die Organe in der Form von Ammoniumlaktat zu verlassen, welches fortwährend in geringen Mengen der Leber zugeführt wird, um hier zu Ammoniumkarbonat verbrannt zu werden. Aus dem letzteren bildet sich dann durch einen synthetischen Prozeß in den Leberzellen der Säuger, Amphibien und Fische Harnstoff, bei den Vögeln und Reptilien dagegen Harnsäure. Demnach würde der Stoffwechel der verschiedenen Tierklassen lediglich in Bezug auf die letzte Umformung der bis dahin gleichen stickstoffhaltigen Umsetzungsprodukte voneinander abweichen.

Die Bildung des Harnstoffs aus dem Ammoniumkarbonat beruht offenbar auf einer einfachen Wasserentziehung, welche successive zu erfolgen scheint, so daß intermediär karbaminsaures Ammoniak auftritt. Letzteres hat wenigstens DRECHSEL [4]) in sehr geringen Mengen im Blute nachgewiesen:

$$CO\begin{matrix}O.NH_4\\O.NH_4\end{matrix} - H_2O = CO\begin{matrix}NH_2\\O.NH_4\end{matrix}$$

$$CO\begin{matrix}NH_2\\O.NH_4\end{matrix} - H_2O = CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}.$$

Weniger einfach liegt die Frage nach der Entstehung der Harnsäure. Aus Harnstoff oder Ammoniumkarbonat allein kann die Harnsäure nicht hervorgehen. Es muß vielmehr noch ein kohlenstoffhaltiger Atomkomplex in das zu bildende Harnsäuremolekül eintreten. Wahrscheinlich spielt das milchsaure Ammoniak hierbei eine Rolle (vgl.

---

1) F. WILL u. v. GORUP-BESANEZ, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 69, 1849, S. 117. Vergl. auch C. WEINLAND, Ueber das Vorkommen von Guanin in den Exkrementen der Kreuzspinne, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 7, 1889, S. 390.

2) Vgl. TH. SCHAEPPI, Das Chloragogen von Ophelia radiata, Jenaische Zeitschr. f. Naturwissenschaft, N. F. Bd. 21, 1894, S. 285 u. ff.

3) Ueber das wechselnde Verkommen von Guanin in den Exkreten von Helix pomatia vergl. A. EWALD u. W. KRUKENBERG, Zeitschr. f. Biologie, N. F. Bd. 1, 1883, Anmerk. S. 154 u. 155.

4) E. DRECHSEL, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 15, 1875, S. 417; Bd. 16, 1877, S. 169 und 180; Bd. 22, 1880, S. 476. Dieser Nachweis von Karbaminsäure im Blute wird indessen von anderer Seite nicht als vollgültig angesehen. Vergl. F. HOFMEISTER, Ueber den Nachweis der Karbaminsäure in tierischen Flüssigkeiten, Pflüger's Arch., Bd. 12, 1876, S. 337. Vergl. auch J. ABEL u. DRECHSEL, Ueber ein neues Vorkommen der Karbaminsäure, Du Bois' Arch., 1891, S. 236 sowie Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 31, 1892, S. 15.

Teil I, S. 255). Auch das Glykokoll mag zur Harnsäuresynthese unter Umständen in Beziehung stehen, ähnlich wie dies bei der Entstehung der Hippursäure (vergl. Teil I, S. 15) der Fall ist. Schmilzt man nämlich Glykokoll mit Harnstoff zusammen, so entsteht in der That regelmäßig Harnsäure. Doch wissen wir nichts Bestimmtes über diese zweite Komponente, welche zur Entstehung der Harnsäure im Organismus der Vögel und Reptilien notwendig ist. Daß diese Synthese aber daselbst, und zwar in der Leber, stattfindet, ergiebt sich aus folgenden Thatsachen:

Es ist lange bekannt, daß harnsaure Salze, einem Säugetier eingegeben, nicht im Harn desselben wieder erscheinen, sondern im Organismus verschwinden. Der gesamte Stickstoff der resorbierten Harnsäure findet sich dagegen in der Form von Harnstoff im Urin wieder vor [1]). Dasselbe Schicksal wie die Harnsäure erfahren alle stickstoffhaltigen organischen Verbindungen, welche man einem Säugetier in den Magen bringt, seien dies nun die Ammoniaksalze organischer Säuren [2]), oder Amidosäuren, wie Leucin, Glykokoll [3]) und Asparaginsäure [4]). Da nun auch verfüttertes kohlensaures Ammoniak in seiner ganzen Menge als Harnstoff im Urin wieder erscheint [5]), läßt sich annehmen, daß dieses die unmittelbaren Vorstufe des Harnstoffs vorstellt. Alle die genannten organischen Stickstoffverbindungen werden offenbar im Organismus der Säuger zu Kohlensäure und kohlensaurem Ammoniak verbrannt, welch letzterer dann weiter durch eine Synthese in Harnstoff übergeht.

Anders gestalten sich die Verhältnisse bei den Vögeln. Giebt man diesen stickstoffhaltige organische Verbindungen ein, so erscheint der Stickstoff derselben immer als Harnsäure im Urin, gleichviel ob man organische Ammoniaksalze, Amidosäuren, Harnstoff oder Ammoniumkarbonat verfüttert hatte [6]). Hieraus ergiebt sich, daß die Bedeutung der Harnsäure bei diesen Tieren keine andere ist, als diejenige des Harnstoffs bei den Säugern. Ihre Bildung aus Harnstoff oder

---

1) Frerichs u. Wöhler, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 65, 1848, S. 335. Neubauer, ebendas., Bd. 99, 1856, S. 206.

2) J. Lohrer, Ueber den Uebergang der Ammoniaksalze in den Harn, Inaug.-Diss., Dorpat 1862. E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 38 u. 39. Dieser Forscher konnte ferner nachweisen, daß auch Säureamide, wie Acetamid, wenigstens beim Kaninchen, in Harnstoff übergehen.

3) Schultzen u. Nencki, Zeitschr. f. Biol., Bd. 8, 1872, S. 124. Salkowski, Das Verhalten des Glykokoll im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1879, S. 100.

4) W. von Knieriem, Zeitschr. f. Biol., Bd. 10, 1874, S. 279.

5) F. Walter, Arch. f. exp. Path. und Pharmak., Bd. 7, 1877, S. 148. Hallervorden, Ueber das Verhalten des Ammoniaks im Organismus und seine Beziehung zur Harnstoffbildung, ebendas., Bd. 10, 1879, S. 124. Ferner: L. Feder u. E. Voit, Zeitschr. f. Biol., Bd. 16, 1880, S. 177.

6) H. Meyer u. Jaffé, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 10, 1877, S. 1930. C. Cech, ebendas., S. 1461. W. v. Knieriem, Zeitschr. f. Biol., Bd. 13, 1877, S. 36. W. v. Schröder, Ueber die Verwandlung des Ammoniaks in Harnsäure im Organismus des Huhns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 228. W. v. Mach, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 24, 1888, S. 389.

Ammoniumkarbonat beweist, daß sie ebenfalls durch eine Synthese, und zwar unter Aufnahme eines unbekannten Atomkomplexes, zustande kommt.

Die Befunde geben indessen noch keinen Anhalt über die specielle Bildungsstätte des Harnstoffs, beziehungsweise der Harnsäure. Erst durch die Ausschaltung der Leber aus dem Kreislauf ist auch diese Frage entschieden worden.

Diese Operation wurde, wie schon mitgeteilt (vergl. Teil I, S. 254 u. 255), wiederholt bei Gänsen ausgeführt, weil die Vögel durch die Existenz der Vena communicans die Unterbindung der Pfortader mit folgender Exstirpation der Leber etwa 20 Stunden vertragen, während die gleiche Operation bei den Säugern, wo außer der Pfortader keine weitere Verbindung der Beckenvenen mit der Vena cava besteht, sogleich eine vollkommene Stauung des Kreislaufs und den Tod herbeiführt.

Es hat sich nun ergeben, daß bei den entleberten Gänsen die Hauptmenge des Harnstickstoffs nicht mehr wie in der Norm als Harnsäure, sondern als milchsaures Ammoniak im Urin erscheint. Giebt man ferner den operierten Tieren stickstoffhaltige Substanzen ein, welche unter normalen Verhältnissen zur Harnsäurebildung führen würden, so erscheinen diese als kohlensaures Ammoniak im Harn. Verfütterter Harnstoff dagegen passiert unverändert den Körper.

Die Harnsäuresynthese kommt demnach im Organismus des Vogels nach der Exstirpation der Leber nicht mehr zu stande.

Neuerdings ist es gelungen, die Ausschaltung der Leber, wenigstens vorübergehend, aus dem Kreislauf auch bei Hunden dadurch zu bewerkstelligen, daß man nach dem älteren Vorschlage von Eck die Vena portae unter gleichzeitigem Verschluß des Leberhilus mit der Vena cava inferior durch eine Naht in direkte Verbindung setzte [1]). Wurde außerdem noch die Arteria hepatica ligiert, so war, wie sich erwarten ließ, das Hauptresultat dieser Operation, daß der Harnstoff im Urin stark abnahm, während die Ausscheidung von Ammoniaksalzen rapid anstieg, sobald sich die ersten Krankheitserscheinungen bei den Tieren bemerkbar machten. Allmählich kehren allerdings die normalen Verhältnisse wieder zurück, indem das Blut auf Kollateralbahnen der Leber von neuem zugeführt wird. Auch das Auftreten von karbaminsaurem Ammoniak anstatt des Ammoniumlaktats im Harn der operirten Hunde spricht mehr für eine unvollkommene Ausschaltung, als für einen gänzlichen Verschluß der Leber bei diesen Versuchen. Daß in der Leber sich vornehmlich der Harnstoff bildet, wird auch dadurch bestätigt, daß bei gewissen Erkrankungen dieses Organs, namentlich nach Phosphorvergiftung, bei der akuten gelben Leberatrophie und andern pathologischen Zuständen, der Harnstoff im Urin abnimmt und Ammoniak an seine Stelle tritt [2]).

Endlich führt auch die isolierte, überlebende Leber des Hundes, wenn man sie durchblutet und dem künstlichen Kreislauf Ammoniumkarbonat oder Ammoniumlaktat hinzufügt, diese Salze in Harnstoff

---

1) Hahn, Massen, Nencki und Pawlow, Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 32, 1893, S. 161.

2) Vergl. die Litteraturangaben S. 255.

über [1]). Dies wurde bereits früher (vgl. Teil I, S. 10) eingehend besprochen.

Andere Organe scheinen zur Synthese des Harnstoffes aus Ammoniumkarbonat nicht befähigt zu sein. Denn als Schröder [2]) zu demselben Versuch die isolierten Nieren sowie die Muskeln der hinteren Extremität von Hunden verwandte, erhielt er stets negative Resultate. Daß übrigens nicht in den Nieren der Harnstoff gebildet wird, ergab auch der Befund, nach welchem die Exstirpation dieser Organe bei einem Hunde ein Ansteigen des Harnstoffgehaltes im Blute bis auf die 4-fache Menge der Norm zur Folge hatte. Eine weitere Ansammlung des Harnstoffes in der Säftemasse findet allerdings nicht statt, weil derselbe, wie lange bekannt ist, unter diesen Umständen gegen das Darmlumen zur Ausscheidung gelangt. Namentlich in dem Erbrochenen ist bei Urämie reichlich Harnstoff nachweisbar [3]).

Ebenso wie die Harnstoffbildung bei den Säugern, so nimmt auch die Produktion der Harnsäure bei den Vögeln und Schlangen nach der Nephrotomie ungestört ihren Fortgang. Sie sammelt sich hiernach massenhaft in den Lymphgefäßen, im Blute und in den Geweben an, welche mit Harnsäure förmlich inkrustiert erscheinen [4]).

Bei unseren bisherigen Betrachtungen war nicht berücksichtigt worden, daß die Säuger nicht allen Stickstoff ihres Urins als Harnstoff oder Ammoniaksalze zur Ausscheidung bringen. Beim Menschen beträgt dieser Anteil im Mittel 89 Proz. des Gesamtharnstickstoffs, während die übrigen 11 Proz. des letzteren sich auf andere stickstoffhaltige Endprodukte des Stoffwechsels, besonders auf Kreatinin, Harnsäure und die Xanthinkörper verteilen [5]). Die genannten Verbindungen werden im Harn bei keiner Ernährungsweise und selbst im Hungerzustande nie vermißt.

Umgekehrt ist es bekannt, daß auch bei den Tieren, welche, wie die Vögel, ihren Stickstoff vorwiegend als Harnsäure eliminieren, doch ein gewisser Prozentsatz desselben als Harnstoff im Urin erscheint. Zum Verständnis der letzteren Thatsache mag daran erinnert werden, daß sich nach den Befunden von Drechsel (vgl. Teil I, S. 27) aus jedem Eiweißstoff durch einfache Spaltung Harnstoff gewinnen läßt. Etwa der zehnte Teil des Eiweißstickstoffs wird bei

---

1) W. v. Schröder, Arch. f. exp. Path. und Pharmak., Bd. 15, 1882, S. 364. Hier findet sich die ältere Litteratur. Vergl. auch Salomon, Virchow's Arch., Bd. 97, 1884, S. 149.

2) W. v. Schröder, Die Bildung des Harnstoffs in der Leber, Arch. f. exp. Path. und Pharmak., Bd. 19, 1885, S. 379. Salomon, a. a. O.

3) Vgl. G. Colasanti, Ueber das Erbrechen bei Oligurie, Moleschott's Untersuch. zur Naturlehre des Menschen, Bd. 14, 1891. Dieser Forscher fand im Erbrochenen nicht nur reichlich Harnstoff, sondern auch Harnsäure, Kreatinin und Phosphate.

4) N. Zalesky, Untersuchungen über den urämischen Prozeß und die Funktion der Nieren, Tübingen 1865.

5) Vgl. E. Pflüger und K. Bohland, Pflüger's Archiv, Bd. 38, 1886, S. 575. Bohland, ebendas., Bd. 43, 1888, S. 30. E. Schulze, Pflüger's Arch., Bd. 45, 1889, S. 401, sowie Camerer, Gesamtstickstoff, Harnstoff, Harnsäure und Xanthinkörper im menschlichen Urin, Zeitsch. f. Biol. N. F. Bd. 10, 1891, S. 72. Vgl. auch G. Gumlich, Ueber die Ausscheidung des Stickstoffs im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 10.

geeigneter Behandlung in dieser Form abgeschieden, ohne daß die komplizierten oxydativen und synthetischen Prozesse, durch welche im Tierkörper der größte Teil des Harnstoffs entsteht, hierbei in Frage kommen. Der auf diesem Wege der einfachen Abspaltung entstehende Harnstoff dürfte bei keiner der verschiedenen Tierklassen fehlen, unabhängig davon, in welcher Form sie sonst den Stickstoffumsatz ausscheiden. In der That ist auch das regelmäßige Vorhandensein von Harnstoff neben viel Harnsäure nicht nur im Urin der Vögel und Reptilien, sondern auch bei den Arthropoden nachgewiesen [1]).

Ueber das konstante Vorkommen der Harnsäure neben viel Harnstoff im Urin der Säuger ist namentlich durch die Untersuchungen von HORBACZEWSKI [2]) in neuerer Zeit Licht verbreitet worden. Die Harnsäure besitzt hier offenbar eine ganz andere Bedeutung als im Harn der Vögel und Reptilien. Ihre Bildung erfolgt nicht durch eine Synthese in der Leber, sondern sie entsteht in allen Geweben beim Zerfall der älteren Zellen, indem sie aus den Kernnukleïnen hervorgeht. Diese liefern bei der Auflösung der Zellbestandteile Eiweiß, Phosphorsäure und die mehrfach besprochenen Xanthinbasen. Letztere werden zum Teil als solche durch die Nieren eliminiert, zum Teil aber erfahren sie vorher eine Oxydation zu Harnsäure, womit sich das Auftreten von Uraten im Harn der Säuger erklärt. HORBACZEWSKI konnte feststellen, daß alle darauf untersuchten Organe bei ihrer künstlichen Durchblutung Harnsäure und Xanthinbasen an das Blut abgeben. Dies tritt aber um so reichlicher ein, je mehr sie lymphatisches, an Kernnukleïnen reiches Gewebe enthalten, was besonders bei der Milz der Fall ist.

Weiter ließ sich bei diesen Untersuchungen nachweisen, daß eine ganz vorwiegende Bildung von Harnsäure stattfand, wenn das zur Durchströmung verwendete Blut durch genügende Sauerstoffzufuhr arteriell erhalten wurde, während bei der Verwendung von venösem Blut nur Xanthinbasen an dasselbe abgegeben wurden. Es muß hieraus geschlossen werden, daß einerseits die Bildung der Harnsäure und andererseits diejenige der Xanthinbasen aus den Kernnukleïnen von der mehr oder weniger ausgiebigen Oxydation in den Geweben abhängt.

Im Organismus der Säuger wird nur ein Teil der Xanthinbasen oxydiert. Daher finden sich diese stets neben der Harnsäure im Urin dieser Tiere in wechselnder Menge vor. Bei den Amphibien und Fischen dagegen, wo die Oxydationen überhaupt sehr träge verlaufen, werden die Vorstufen der Harnsäure gar nicht oxydiert. Man findet daher im Harn dieser Tiere wohl Xanthinbasen, aber keine Harnsäure [3]). Auch bei den Pflanzen, bei welchen ja ebenfalls

1) RYWOSCH, a. a. O. S. 2—3.

2) HORBACZEWSKY, Untersuchungen über die Entstehung der Harnsäure im Säugetierorganismus, Monatshefte f. Chem., Bd. 10, 1889, S. 624 bis 641. Derselbe, Beiträge zur Kenntis der Bildung der Harnsäure und der Xanthinbasen sowie der Leukocytosen im Säugetierorganismus, Sitzungsber. d. Wiener Akad., 1891, III, S. 78—132 und Du Bois' Arch., 1893, S. 109. Vgl. auch M. STADTHAGEN, Virchow's Arch., Bd. 109, 1887, S. 390. Ferner: P. GIACOSA, Ueber die Bildung der Harnsäure im Organismus, Wiener medizin. Blätter, 1890, Nr. 32.

3) Vgl. NEBELTHAU, Zeitschr. f. Biol,. N. F. Bd. 7, 1889, S. 129.

Nukleïne zerfallen müssen, hat man bis jetzt nur Xanthinbasen auffinden können.

Um noch einmal auf die Verhältnisse bei den Vögeln zurückzukommen, so werden auch diese lebhaft oxydierenden Tiere einen Teil ihrer Harnsäure aus den Xanthinbasen der Kernnukleïne produzieren [1]). Dieses geringe Harnsäurequantum verdankt also nicht, wie die Hauptmenge der Harnsäure, einer Synthese in der Vogelleber seine Entstehung, sondern entspricht in seiner Herkunft durchaus den Harnsäuremengen, welche sich konstant auch bei den Säugern finden. So erklärt sich der Befund von Minkowski, daß durch die Leberexstirpation bei Gänsen die Harnsäure zwar in ihrer Hauptmenge, niemals aber vollkommen zum Verschwinden gebracht werden kann. Scheint durch die mitgeteilten Versuche die Frage nach der Herkunft der Harnsäure im Urin der Säuger gelöst, so ist durch diese Befunde doch nicht aufgeklärt, weshalb wir überhaupt Harnsäure im Harn der Säugetiere neben viel Harnstoff und Harnstoff im Urin der Vögel neben viel Harnsäure antreffen. Denn oben wurde ja ausgeführt, daß an einen Säuger verfütterte Harnsäure im Organismus desselben vollkommen verschwindet und ihr Stickstoff stets als Harnstoff durch die Nieren eliminiert wird, und daß umgekehrt einem Vogel eingegebener Harnstoff nicht als solcher, sondern als Harnsäure im Urin erscheint, weil er in der Vogelleber in diese Säure übergeht. Man sollte demnach erwarten, daß die Säuger nur Harnstoff und die Vögel lediglich Harnsäure zur Ausscheidung bringen.

Die schon erwähnten Untersuchungen von Hahn und Nencki beantworten diesen scheinbaren Widerspruch. Als nämlich diese Forscher nach Anlegung der Eck'schen Fistel bei Hunden die Arteria hepatica abklemmten, stieg der Harnsäuregehalt des Urins dieser Tiere auf das 4—5-fache der vorher vorhandenen Menge. Durch diesen Verschluß der Leberarterie wird aber ersichtlich das aus der Milz und den lymphatischen Apparaten des Darmtraktes kommende Blut mit Vermeidung der Leber direkt dem großen Kreislauf und somit den Nieren zugeführt. Die auffallende Zunahme der Harnsäure im Urin nach der Abklemmung der Leberarterie läßt den Schluß gerechtfertigt erscheinen, daß unter normalen Verhältnissen nicht nur die verfütterte, sondern auch ein großer Teil derjenigen Harnsäure, welche im Organismus aus dem Zerfall der Kernnukleïne in der Milz und in den Lymphgefäßen sich bildet, in Harnstoff übergeführt wird, wenn sie mit dem Blut durch die Leber strömt.

Hieraus läßt sich aber weiter folgern, daß die im Harn der Säugetiere regelmäßig vorhandene Harnsäure vorwiegend aus demjenigen Blute stammt, welches die Leber nicht passiert und somit der Oxydation zu Ammoniumkarbonat sowie der weiteren Umformung zu Harnstoff entgeht [2]). Dagegen gelangt z. B. die in der Milz und den lymphatischen Geweben des Darmtraktes sich bildende Harnsäure, weil sie der Leber zugeführt wird, unter normalen Verhältnissen nicht als solche, sondern als Harnstoff zur Ausscheidung. Jedenfalls stellt demnach die Harnsäure im Urin der Säuger nur

---

1) W. v. Mach, Ueber die Bildung von Harnsäure aus Hypoxanthin (bei entleberten Gänsen), Arch. f. exp. Path. und Pharmak., Bd. 24, 1888, S. 389.

2) Rywosch, a. a. O. S. 6.

einen gewissen Bruchteil derjenigen Harnsäuremenge vor, welche sich im Organismus aus den Kernnukleïnen fortwährend bildet. In entsprechender Weise dürfte sich das Auftreten des geringen Harnstoffquantums im Urin der Vögel erklären lassen.

Die biologisch interessante Frage, warum bei einigen Tierklassen als Hauptendprodukt des Stickstoffumsatzes Harnsäure erscheint, bei anderen dagegen Harnstoff, ist vorläufig nicht in befriedigender Weise zu beantworten.

Rywosch hat darauf aufmerksam gemacht, daß man Harnsäure hauptsächlich bei Landtieren (Vögel, Reptilien, Insekten, Lungenschnecken) findet, Harnstoff dagegen bei Wassertieren (Fische, Amphibien, Muscheln). Nach der Meinung dieses Forschers können diejenigen Tiere, welchen viel Spülwasser zu Gebote steht, ohne Schaden für den Organismus einen wasserreichen, dünnflüssigen Urin entleeren, unter welchen Umständen die Ausscheidung des Stickstoffumsatzes in Form von Harnstoff, als einer gut löslichen Stickstoffverbindung, am besten geeignet ist. Die Landtiere dagegen, welche nicht so verschwenderisch mit ihrem Wasser, ohne sich eventuell zu schaden, umgehen dürfen, entledigen sich der Stickstoffendprodukte in mehr oder weniger fester Form, für welches Verhalten eine schwerlösliche Verbindung selbstverständlich am vorteilhaftesten ist. In der That bereiten nur die auf dem Lande lebenden Säugetiere, welche ja hauptsächlich Harnstoff ausscheiden, dieser Theorie erhebliche Schwierigkeiten. Immerhin muß man zugeben, daß auch letztere im allgemeinen gegenüber den Vögeln und Reptilien verhältnismäßig bedeutend größere Wassermengen aufzunehmen pflegen.

Die Bestimmung des Harnstickstoffes geschieht jetzt ausschließlich nach dem zuerst von Kjeldahl [1]) angegebenen Prinzip. Dieses ist bei großer Genauigkeit so leicht und bequem ausführbar, daß es mit Recht alle anderen Methoden völlig verdrängt hat.

Das Kjeldahl'sche Verfahren braucht auf der erst seit der Einführung dieser Methode bekannten Thatsache, daß ein Gemisch von konzentrierter Schwefelsäure (2 Teile) und rauchender Schwefelsäure (1 Teil) alle physiologisch in Betracht kommenden stickstoffhaltigen Substanzen bei genügend langem Kochen in der Weise oxydiert und zersetzt, daß schließlich der gesamte Stickstoff in der Form von schwefelsaurem Ammoniak in der Flüssigkeit vorhanden ist. Aus der Bestimmung dieses Ammoniaks, welches nach der Uebersättigung der sauren Lösung mit Natronlauge abdestilliert und in titrierter Schwefelsäure aufgefangen wird, läßt sich der Stickstoffgehalt des zu untersuchenden Materials mit Leichtigkeit berechnen.

Zur Ausführung einer Stickstoffbestimmung im Urin giebt man aus einer engen Bürette (etwa 8 mm im Durchmesser) genau 5 ccm filtrierten Harns in einen etwa 250 ccm fassenden Rundkolben aus Hartglas mit langem engen Hals (Kjeldahl-Kolben). Um die Reaktion zu beschleunigen, schüttet man in den Kolben eine abzumessende Portion gelbes Quecksilberoxyd (etwa 0,3 g) und spült dasselbe von den Wandungen des Glases zu dem Harn mittels des oben erwähnten Säuregemisches, von dem 10 ccm durchaus genügen. Nunmehr wird

---

1) Kjeldahl, Zeitschr. f. analytische Chem., Bd. 22, 1883, S. 366. Die bei diesem Verfahren zur Verwendung kommenden Reagentien müssen vollkommen frei von Stickstoffverbindungen sein.

die saure Flüssigkeit im schief eingespannten Kolben durch einen Bunsenbrenner mit aufgesetztem Schornstein in schwachem Sieden gehalten, bis sich nicht die geringste Färbung mehr erkennen läßt, was regelmäßig nach etwa einer halben Stunde der Fall ist. Die Operation muß zur Ableitung der sauren Dämpfe unter einem Abzug vorgenommen werden. Nach dem Erkalten spült man die Flüssigkeit und das ausgeschiedene Quecksilbersalz mit möglichst wenig destilliertem Wasser sorgfältig in einem hohen, etwa 750 ccm fassenden ERLENMEYER'schen Kolben, stumpft den größten Teil der Säure unter gutem Umschütteln mit Natronlauge annähernd ab (die hierzu erforderliche Menge der Lauge ist vorher durch einen Versuch mit 10 ccm des verdünnten Säuregemisches zu ermitteln), läßt die Flüssigkeit abkühlen, giebt einige Zinkspäne hinein und übersättigt endlich die saure Lösung mit einer Mischung von Natronlauge und Schwefelkalium, um unmittelbar darauf den Kolben mit dem vorbereiteten Destillationsapparat in Verbindung zu bringen. Der Zusatz des Schwefelkaliums ist notwendig, weil die saure Flüssigkeit neben dem Ammoniumsulfat auch Quecksilberamidoverbindungen enthält, welche ihr Ammoniak beim Erhitzen mit reiner Natronlauge nicht vollkommen abgeben würden. Hat man sich eine filtrierte 4-proz. Schwefelkaliumlösung bereitet, so muß man davon für jede Bestimmung 40 ccm verwenden, welche, wie schon angedeutet wurde, zweckmäßig mit dem Rest der zur Uebersättigung dienenden Lauge vereinigt werden. Durch den Zusatz der Zinkspäne wird eine schwache Wasserstoffentwickelung veranlaßt, welche das Sieden der Flüssigkeit ruhig vor sich gehen läßt.

Der Destillationsapparat ist in besonderer Weise einzurichten. Man benutzt jetzt meist die käuflichen, für mehrere gleichzeitig auszuführende Stickstoffbestimmungen eingerichteten KJELDAHL-Apparate. Damit keine Lauge in das Kühlrohr übergehen kann, muß das 0,6 bis 1 cm weite und aus Hartglas bestehende Destillationsrohr aus dem Destillationskolben zunächst 30—40 cm in schiefer Richtung aufsteigen, um sich dann mit dem engeren ausgezogenen Ende nach einem Schlangenkühler hinzubiegen. Uebrigens genügt auch ein gewöhnlicher Kühler, in dessen Verbindung mit dem Destillationskolben ein STUTZER'scher Kugelaufsatz (Tropfenfänger) eingeschaltet ist. Läßt man endlich den zu einer feinen Röhre ausgezogenen Vorstoß des Destillationsrohres in die Vorlage eintauchen, so kann man bei Benutzung eines Apparates nach WAGNER die Kühlung ganz entbehren.

Man destilliert von der Flüssigkeit mindestens die Hälfte ab und prüft dann von Zeit zu Zeit mit Hilfe eines schmalen Lackmuspapierstreifens die übergehende Flüssigkeit auf ihre Reaktion, welche bei der Beendigung der Operation völlig neutral sein muß. Das überdestillierte Ammoniak wird in einem schmalen ERLENMEYER'schen Kolben aufgefangen, welcher etwa 400 ccm faßt und vor dem Beginn der Destillation mit mindestens 30 ccm $^1/_5$-Normalschwefelsäure beschickt wird. Der Vorstoß des Kolbens braucht bei Anwendung eines Kühlers nicht in die Säure einzutauchen. Es genügt, wenn er durch zeitweilige Regulierung des Abstandes in mäßiger Entfernung von dem Spiegel der sauren Flüssigkeit gehalten wird. Unter diesen Umständen wird das Ammoniak bis auf ganz unwesentliche Spuren von der Säure absorbiert.

Als Indikator wird beim Zurücktitrieren der freien Säure nach

dem Vorschlage von ARGUTINSKY [1]) am besten die Cochenilletinktur benutzt. Man setzt zum Destillat so lange $^1/_5$-Normalnatronlauge, bis die Flüssigkeit rein rosarot geworden ist und keine Spur eines gelben Tones mehr zeigt. Die Differenz zwischen der Menge der vorgelegten $^1/_5$-Normalschwefelsäure und der zum Zurücktitrieren verwendeten $^1/_5$-Normallauge ergiebt dies Quantum derjenigen Schwefelsäure, welche an das übergegangene Ammoniak gebunden ist. 1 ccm derselben entspricht 0,0028 g Stickstoff. Wären z. B. 18,6 ccm der $^1/_5$ Normalschwefelsäure an Ammoniak gebunden gewesen, so enthielten 5 ccm Harn (18,6 × 0,0028) 0,05208 g Stickstoff. Hieraus berechnen sich für die Tagesmenge von 1500 ccm Harn 15,6 g Stickstoff. Diese Stickstoffmenge ergiebt nach Addition von 0,94 g Stickstoff, welcher in den Darmsekreten dem Organismus verloren geht (vgl. Teil I, S. 280), die Zahl 16,5, aus welcher sich durch Multiplikation mit 6,25 ein täglicher Eiweißumsatz von 103,2 g berechnet. Diesem entsprechen mit Berücksichtigung der stets unvollständigen Resorption (vgl. Teil I, S. 279) 118 g Nahrungseiweiß.

Unter pathologischen Verhältnissen kann sich der Harnstickstoff bedeutend vermehren, nämlich bei allen den Prozessen, welche zu einem gesteigerten Eiweißzerfall führen. So ist im Fieber eine tägliche Stickstoffausscheidung von 24 g keine Seltenheit. Die größte Steigerung der Stickstoffausfuhr wird indessen bei schweren Diabetesformen beobachtet. Hier kann die 24-stündige Menge des Harnstickstoffes bisweilen die 3—5-fache Menge der Norm, also 40—80 g betragen [2]). Umgekehrt läßt sich oft eine bedeutende Verminderung der 24-stündigen Stickstoffausscheidung feststellen. Abgesehen von den Krankheiten, welche mit Oligurie einhergehen, ist dies auch, wenigstens periodenweise [3]), der Fall bei der Schrumpfniere, trotz der hierbei oft vorhandenen Polyurie.

Der Harnstoff ($CO . N_2H_4$) liefert beim Menschen und den Säugern, den Amphibien und Fischen bei weitem den größten Teil des Harnstickstoffes. CAMERER [4]) fand in Uebereinstimmung mit PFLÜGER und BOHLAND, daß beim gesunden Menschen im Mittel etwa 86 Proz. des Gesamtstickstoffes auf den Harnstoff kommen, während das Ammoniak nur etwa 3 Proz. und alle übrigen stickstoffhaltigen Verbindungen zusammen 11 Proz. dazu beitragen. In pathologischen Zuständen können diese Verhältnisse erheblich wechseln. So ist besonders die Ammoniakausscheidung auf Kosten des Harnstoffes bei allen Krankheiten gesteigert, welche mit einer erhöhten Säureproduktion einhergehen, wie dies besonders vom Diabetes bekannt ist. Ferner wurde auf die teilweise Substitution des Harnstoffes durch Ammoniumlaktat bei gewissen Lebererkrankungen bereits hingewiesen (vgl. Teil I, S. 255).

Unter normalen Verhältnissen kommen nach den oben gegebenen

---

1) P. ARGUTINSKY, Ueber die KJELDAHL-WILFAHRT'sche Methode der Stickstoffbestimmung etc., Pflüger's Arch., Bd. 46, 1890, S. 581.

2) Vgl. PETTENKOFER u. VOIT, Ueber den Stoffwechsel bei der Zuckerharnruhr, Zeitschr. f. Biol., Bd. 3, 1867, S. 424. LEUBE, Die Lehre vom Harn, 1882, S. 527. v. MERING, Ueber experimentellen Diabetes, 5. Kongr. f. innere Med., 1886, S. 170 u. 188.

3) Vgl. C. v. NOORDEN, Pathologie des Stoffwechsels, 1893, S. 368.

4) Vgl. S. 234, Anmerk. 5.

Zahlen bei einer 24-stündigen Stickstoffausscheidung von 15,6 g auf den Stickstoff des Harnstoffes 13,41 g, so daß die tägliche Quantität des letzteren 28,6 g, d. h. bei einer Harnmenge von 1500 ccm, 1,9 Proz. betragen würde.

Die specielle Bestimmung des Harnstoffes ist bisher meist in der Weise ausgeführt worden[1]), daß ein gemessenes Harnquantum (etwa 40 ccm) mit dem doppelten Volumen Phosphorwolframsäure und Salzsäure (Phosphorwolframsäurelösung 1 : 10, hierzu 0,1 Volumen Salzsäure von 1,124 specifisches Gewicht) gefällt wurde. In der Regel sind 2 Volumen der Säurelösung auf 1 Volumen Harn genügend. Hierdurch scheiden sich im wesentlichen die stickstoffhaltigen Verbindungen des Urins aus, mit Ausnahme des Harnstoffes und der Ammoniaksalze. Nach 24-stündigem Stehen filtriert man ab und überzeugt sich, daß Phosphorwolframsäure in einer Probe des Filtrates keine Trübung mehr hervorruft. Von der klaren Flüssigkeit dienen hierauf je 15 ccm (= 5 ccm Harn) zu 2 Stickstoffbestimmungen nach KJELDAHL, während in zweimal 20 ccm des verdünnten Harns das Ammoniak nach SCHLÖSING (s. unten) zu ermitteln ist. Die Differenz zwischen dem Ammoniakstickstoff und KJELDAHL-Stickstoff ergiebt den Stickstoff des vorhandenen Harnstoffes. Letzterer selbst wird durch Multiplikation des gefundenen Wertes mit 2,142 857 erhalten.

Nach neueren Untersuchungen bietet indessen die Anwendung der Phosphorwolframsäure als Fällungsmittel der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe des Harns gewisse Schwierigkeiten und ist auch mit Fehlerquellen behaftet. So sollen im Urin neben den Extraktivstoffen auch beträchtliche Harnstoffmengen[2]) durch die Phosphorwolframsäure gefällt werden können. Außerdem aber geht in das saure Filtrat nicht immer alles Harnammoniak über, welches unter Umständen sogar vollkommen auf dem Filter bleiben kann[3]).

Diese Uebelstände scheinen dem von MÖRNER und SJÖQUIST[4]) angegebenen Verfahren der Harnstoffbestimmung im Urin nicht anzuhaften.

Das Prinzip der Methode beruht darauf, daß die stickstoffhaltigen organischen Verbindungen des Harns, mit Ausnahme des Harnstoffes, von einer konzentrierten Lösung von Chlorbarium in Barytwasser zum größten Teil gefällt werden. Wird die Fällung mit einem Ueberschusse von Alkoholäther versetzt, so geht nur der Harnstoff nebst kleinen Mengen von Ammoniaksalzen und Barythydrat in Lösung. Beim Einengen der filtrierten alkoholisch-ätherischen Lösung bei niedriger Temperatur werden die Ammoniaksalze durch das vorhandene Barythydrat oder durch Zusatz von Magnesia zerstört. Aus der Stickstoff-

---

1) Vgl. PFLÜGER u. BOHLAND, Pflüger's Arch., Bd. 38, 1886, S. 575. BOHLAND, ebendas., Bd. 43, 1888, S. 10. PFLÜGER u. BLEIBTREU, ebendas., Bd. 44, 1888, S. 10, 57 u. 78.

2) K. MÖRNER u. SJÖQUIST, Eine Harnstoffbestimmungsmethode, Skandinavisches Arch. f. Physiol.. Bd. 2, 1891, S. 438.

3) G. GUMLICH, Ueber die Ausscheidung des Stickstoffes im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 13.

4) K. MÖRNER u. SJÖQUIST, a. a. O. Ueber die Ausführung des Verfahrens vgl. auch E. BÖDTKER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 146.

bestimmung der Rückstände läßt sich endlich die Menge des Harnstoffes berechnen.

Zur Ausführung werden 2,5 ccm Harn in einem Kölbchen mit 2,5 ccm Barytmischung[1]) versetzt, 75 ccm Alkohol-Aether[2]) hinzugegeben, und die Mischung nach dem Umschütteln einen Tag stehen gelassen. Man filtriert sodann in eine Porzellanschale, wäscht den Niederschlag mit 50 ccm Alkohol-Aether und läßt das Filtrat bei 50 bis 60° C verdunsten, bis sein Volumen etwa 20 ccm beträgt. Besaß der ursprüngliche Harn ein hohes specifisches Gewicht, so ist während des Einengens ein Zusatz von etwa $^1/_2$ g Magnesiumoxyd ratsam. Die eingedampfte Flüssigkeit wird jetzt zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl durch Nachspülen mit möglichst wenig destilliertem Wasser vollständig in einen Aufschließkolben gegossen, mit Quecksilberoxyd sowie mit 10 ccm Säuregemisch versetzt und in der bekannten Weise behandelt. Die gefundenen Prozente Stickstoff mit 2,14 multipliziert, geben dann den Harnstoff in Prozenten an.

In Bezug auf die Eigenschaften des Harnstoffs ist zu erwähnen, daß derselbe in bei 132° C schmelzenden Nadeln oder rhombischen Prismen krystallisiert. Er löst sich leicht in Alkohol, leichter noch in Wasser. Unlöslich ist er dagegen in reinem Aether.

Der Harnstoff ist zwar, wie alle Säureamide, eine völlig neutral reagierende Verbindung, muß aber dennoch als ein nur partiell durch den Kohlensäurerest substituiertes Ammoniak (Karbamid) aufgefaßt werden. Dementsprechend vereinigt sich denn auch der Harnstoff mit einer Reihe von Säuren zu krystallisierenden salzartigen Verbindungen, von denen der salpetersaure und oxalsaure Harnstoff wegen ihrer Schwerlöslichkeit in Wasser zur Erkennung des Harnstoffes dienen können.

Der salpetersaure Harnstoff

$$CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}\cdot NO_2OH$$

entsteht durch die direkte Vereinigung von einem Molekül Harnstoff mit einem Molekül Salpetersäure und scheidet sich ab, wenn man eine ziemlich konzentrierte Harnstofflösung mit überschüssiger Salpetersäure versetzt. Die Krystalle sind beim trockenen Erhitzen ohne Rückstand flüchtig und erscheinen meist als rhombische, über einander geschobene Täfelchen, deren Ränder sich dachziegelförmig decken. In Wasser löst sich die Verbindung leicht, viel schwerer dagegen bei Anwesenheit von freier Salpetersäure. Diese Fällung mittels überschüssiger Salpetersäure kann am einfachsten zum Nachweis von Harnstoff dienen. Man verdunstet zu diesem Zwecke einige Kubikcentimeter Harn bis zum Syrup, extrahiert mit dem dreifachen Volumen Alkohol, verjagt denselben auf dem Wasserbade und setzt tropfenweise Salpetersäure zur wäßrigen Flüssigkeit.

Ganz analog dem salpetersauren Harnstoff erscheint in Bezug auf Bildungsweise und Krystallform der oxalsaure Harnstoff

$$CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}\cdot\begin{matrix}COOH\\COOH\end{matrix}$$

1) 50 g Barythydrat und 250 g Bariumchlorid im Liter enthaltend.
2) 2 Teile Alkohol und 1 Teil Aether.

Außer mit Säuren vereinigt sich der Harnstoff auch mit gewissen Neutralsalzen zu doppelsalzartigen krystallisierenden Verbindungen, so namentlich mit Kochsalz und mit Ammoniumchlorid, ferner mit den Nitraten des Natrons, Silber- und Quecksilberoxyds. Von letzteren ist besonders die Verbindung des Harnstoffs mit Quecksilberoxydnitrat wegen ihrer vollkommenen Unlöslichkeit in Wasser bemerkenswert. Die Vereinigung des Harnstoffs mit diesem Quecksilberoxydsalz erfolgt allerdings, je nach der Konzentration der Harnstofflösung, in quantitativ verschiedenen Verhältnissen. Enthält aber eine Flüssigkeit, wie der Urin, annähernd 2 Proz. Harnstoff, so ist in der neutralen Flüssigkeit die Zusammensetzung des Harnstoff-Quecksilberoxydnitratniederschlages eine konstante.

Hierauf ist von Liebig [1]) die erste quantitative Bestimmung des Harnstoffs durch Titrierung mittels einer Quecksilberoxydnitratlösung von bekanntem Gehalt begründet worden. Alle älteren Stoffwechseluntersuchungen sind nach dieser historisch bemerkenswerten Methode durchgeführt worden. Das Prinzip derselben ist folgendes:

Die Verbindung des Harnstoffs mit dem Quecksilberoxydnitrat wird durch kohlensaures Natron nicht zersetzt. Man erhält daher auch keine Gelbfärbung durch ausgeschiedenes Quecksilberoxyd, wenn man einen Tropfen des zu titrierenden Harns mit konzentrierter Sodalösung zusammenbringt, solange sich noch Harnstoff in der Flüssigkeit gelöst findet. Ist dieses aber bei weiterem Zusatz der Quecksilberlösung nicht mehr der Fall, so erzeugt ein Tropfen des nunmehr freies Quecksilberoxydnitrat enthaltenden Harns beim Tüpfeln gegen Sodalösung sogleich eine deutliche Gelbfärbung. Aus der Menge der Quecksilberoxydlösung, welche bis zum Eintritt dieser Endreaktion in einem bestimmten Harnvolumen verbraucht worden ist, läßt sich das Quantum des darin vorhandenen Harnstoffs berechnen.

Vorausgesetzt wird bei dieser Methode die vorherige Entfernung der durch Quecksilberlösung ebenfalls fällbaren Phosphorsäure aus dem Harn durch den Zusatz des halben Volumens Barytmischung (1 Teil gesättigte Bariumnitratlösung und 2 Teile konzentriertes Barytwasser. Außerdem ist eine Korrektur für den durch Titration mittels Silbernitrat zu ermittelnden Kochsalzgehalt des Harns notwendig. Denn beim Zusammenbringen von Quecksilberoxydnitrat mit Chlornatrium bildet sich neben salpetersaurem Natron Quecksilberchlorid, welches den Harnstoff, im Gegensatz zum Quecksilberoxydnitrat, nicht fällt.

Weiter muß durch Zugeben von Sodalösung oder Bariumkarbonat [2]) fortwährend für eine vollkommene Neutralisation des zu titrierenden Harns gesorgt werden, weil nämlich das Quecksilberoxydnitrat mehr Salpetersäure enthält, als für die neu entstehende Harnstoffverbindung erforderlich ist. Es wird also Salpetersäure frei, welche verändernd auf die Zusammensetzung des Niederschlages einwirkt, während die Titrierung eine bestimmte Konstitution desselben voraussetzt.

Auch die bei der Titration allmählich eintretende Verdünnung

---

1) Liebig, Annalen d. Chem. u. Pharm., Bd. 85, 1853, S. 289.

2) Vgl. F. Rautenberg, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 133, 1865, S. 55 und Th. Pfeiffer, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 540 u. Bd. 6, 1888, S. 336.

des Harns ist eine Fehlerquelle und macht eine Korrektur notwendig, da das angenommene Verbindungsverhältnis des Quecksilberoxydnitrats mit dem Harnstoff, genau genommen, nur für eine 2-proz. Harnstofflösung Giltigkeit besitzt.

Endlich fallen mit dem Harnstoff auch alle übrigen stickstoffhaltigen organischen Substanzen durch das Quecksilberoxydnitrat. Diese aber werden kaum dieselben Quecksilberoxydmengen für sich in Anspruch nehmen wie die entsprechenden Gewichtsmengen Harnstoff. Von den Stickstoffverbindungen des Harns bleiben nur die Ammoniaksalze in Lösung.

Alle diese Fehlerquellen der LIEBIG'schen Methode sind von PFLÜGER und seinen Schülern durch gewisse Modifikationen und Korrekturen des Verfahrens fast beseitigt worden, so daß man auch nach diesem Prinzip zwar nicht den Harnstoff, wie LIEBIG ursprünglich beabsichtigte, sondern den Gesamtstickstoff des Harns, wie es scheint, mit hinreichender Genauigkeit bestimmen kann.

Immerhin erfordert die Erlernung der von PFLÜGER modifizierten Stickstoffbestimmung nach LIEBIG selbst von dem Geübten ein förmliches Studium, während diese Methode vor dem leicht ausführbaren KJELDAHL'schen Verfahren in Bezug auf Genauigkeit mindestens nichts voraus hat.

Mehr als ein historisches Interesse vermag daher die LIEBIGsche Methode, auch in ihrer Modifikation nach PFLÜGER, zur Zeit nicht zu beanspruchen. Sie ist gleich allen übrigen Stickstoffbestimmungen durch das KJELDAHL'sche Verfahren mit Recht völlig außer Kurs gesetzt worden.

Erhitzt man Harnstoff vorsichtig in einem trockenen Probierröhrchen bis zum Schmelzen und darüber hinaus, so entweichen reichlich Ammoniakdämpfe, weil sich bei einer Temperatur von 150—170° C 2 Moleküle Harnstoff unter Abspaltung von 1 Molekül Ammoniak zu Biuret vereinigen. Der Rest des Harnstoffes geht dann beim weiteren Erhitzen unter Austritt von 3 Molekülen Ammoniak in Cyanursäure über. Sobald sich diese zu bilden beginnt, wird die Schmelze plötzlich wieder fest. Die Reaktionen verlaufen in folgender Weise:

$$2\,CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} - NH_3 = \begin{matrix}CO{<}NH_2\\ \quad{>}NH\\ CO{<}NH_2\end{matrix} \quad\Big|\quad 3\,CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} - 3\,NH_3 = \underset{\text{Cyanursäure.}}{C_3N_3(OH)_3}$$

Entfernt man das Röhrchen von der Flamme, sobald die Erstarrung der Flüssigkeit beginnt, und löst den erkalteten Rückstand in verdünnter Natronlauge, so erhält man bei tropfenweisem Zusatz von verdünnter Kupfersulfatlösung als „Biuretreaktion" eine schöne Purpurfärbung. Dieselbe Farbenerscheinung geben bekanntlich auch die Albumosen und Peptone (vgl. Teil I, S. 192 u. 193) sowie in etwas modifizierter Weise die nativen Eiweißstoffe (vgl. Teil I, S. 31).

Durch Hydratation geht der Harnstoff leicht unter Aufnahme von 2 Molekülen Wasser in Ammoniumkarbonat über:

$$CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} + 2\,H_2O = CO\begin{matrix}ONH_4\\ONH_4\end{matrix}$$

Wird diese Umformung des Harnstoffes im Urin durch Mikroorganismen bewirkt, so bezeichnet man sie als alkalische Harngärung.

Diese ist bereits mehrfach besprochen worden (vgl. Teil I, S. 76 u. oben S. 225). Aber auch durch Erwärmen mit Wasser bildet sich aus dem Harnstoff Ammoniumkarbonat, und zwar um so schneller, je mehr die Temperatur des einwirkenden Wassers gesteigert wird [1]). Der Zusatz von Säuren oder Basen beschleunigt diese Harnstoffzersetzung, wobei das entstehende kohlensaure Ammoniak dem zersetzenden Reagens entsprechend weiter zerlegt wird, indem beim Kochen mit Säuren Kohlendioxyd, beim Kochen mit Laugen dagegen Aetzammoniak entweicht.

Eine ältere quantitative Bestimmung des Harnstoffes beruht auf einer derartigen Hydratation desselben durch Kochen mit Alkalien [2]). Zu diesem Zweck wird der mittels Phosphorwolframsäure von den übrigen organischen stickstoffhaltigen Harnbestandteilen befreite Urin mit ammoniakalischer Chlorbariumlösung im zugeschmolzenen Glasrohr 3—4 Stunden auf etwa 240° C erhitzt. Aus der Menge der im gebildeten Bariumkarbonat enthaltenen Kohlensäure läßt sich dann das vorhanden gewesene Harnstoffquantum berechnen.

Salpetrige Säure im Ueberschuß zu Harnstoff gefügt, zersetzt denselben wie alle Säureamide in der Weise, daß die Amidogruppe in die Hydroxylgruppe übergeht. Somit zerfällt der Harnstoff durch dieses Reagens vollkommen in Kohlendioxyd, freien Stickstoff und Wasser:

$$CO\genfrac{}{}{0pt}{}{NH_2}{NH_2} + 2\,NOOH = CO_2 + 2\,N_2 + 3\,H_2O$$

Versetzt man daher eine wäßrige Lösung von Kaliumnitrit tropfenweise mit sehr wenig verdünnter Salpetersäure, so daß keine Gasblasen bemerkbar werden und fügt zu dieser Flüssigkeit Harnstoff, so entsteht sogleich eine lebhafte Gasentwickelung,

In ganz ähnlicher Weise wie die salpetrige Säure wirkt das unterbromigsaure Natron auf den Harnstoff ein:

$$CO\genfrac{}{}{0pt}{}{NH_2}{NH_2} + 3\,BrONa = 3\,BrNa + CO_2 + N_2 + 2\,H_2O$$

Enthält die Lösung des Hypobromits zugleich reichlich Kalilauge, so wird die Kohlensäure absorbiert und es entweicht nur der Stickstoff.

Von Knop [3]) und Hüfner [4]) ist auch diese Reaktion zu einer früher beliebten Methode der Harnstoffbestimmung verwendet worden, indem sich aus dem Volumen des entweichenden und in einem

---

1) Vgl. P. Cazeneuve u. Hugounenq, Comp. rend., Bd. 97, 1883, S. 48 sowie Bull. de la soc. chim., Bd. 48, 1887, S. 82. Leube, Virch. Arch., Bd. 100, 1885, S. 552. Berthélot u. André, Bull. de la soc. chim., Bd. 47, 1887, S. 841.

2) Bunsen, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 65, 1848, S. 375. Diese Methode ist wesentlich verbessert worden von Pflüger sowie von dessen Schülern Bohland u. Bleibtreu, vgl. Pflüger's Arch., Bd. 38, 1886, S. 575; Bd. 43, 1888, S. 10 u. Bd. 44, 1888, S. 10.

3) Knop, Chem. Centralbl., 1860, S. 244 und 1870, S. 132 u. 294.

4) Hüfner, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 350. Die übrige Litteratur sowie weitere Angaben über diese Methode finden sich bei Pflüger u. Schenck, Pflüger's Arch., Bd. 38, 1886, S. 325, F. Schenck, ebendas., Bd. 38, 1886, S. 511, Pflüger, Bd. 38, 1886, S. 503.

graduierten Cylinder (Ureometer) aufgefangenen Stickstoffes die Menge des zersetzten Harnstoffes berechnen läßt. Da indessen dieses Verfahren manche Fehlerquellen in sich birgt und mit der Kjeldahlschen Bestimmung in Bezug auf zu erzielende Genauigkeit kaum verglichen werden kann, ist es seit der Einbürgerung der letzteren Methode, wie alle übrigen Harnstoff- und Stickstoffbestimmungen, aus der Litteratur der Stoffwechseluntersuchungen fast verschwunden.

Die erste Darstellung des Harnstoffes aus dem Urin, wenn auch im unreinen Zustande, ist schon Rouelle (1773) sowie Fourcroy und Vauquelin (1799) zu verdanken.

Jetzt wird derselbe aus dem Harn der Menschen oder viel vorteilhafter aus Hundeharn nach reichlicher Fleischfütterung etwa in folgender Weise gewonnen:

Um zunächst einen großen Teil der Harnsalze zu entfernen, setzt man zum Urin Barytmischung (vgl. S. 241), solange noch ein Niederschlag entsteht, und neutralisiert mittels verdünnter Schwefelsäure, falls der Harn durch den Zusatz des Baryts alkalisch geworden ist. Nach der Entfernung der Barytsalze wird das Filtrat zu einem dicken Syrup eingedampft. Derselbe ist mit dem 3fachen Volumen Weingeist zu versetzen und einen Tag stehen zu lassen. Hierauf filtriert man von den starkgefärbten Ausscheidungen ab und verjagt den Alkohol auf dem Wasserbade. Der wäßrige, syrupöse Rückstand wird durch Hineinstellen des Gefäßes in Eiswasser stark gekühlt und bei dieser Temperatur unter Umrühren mit ebenfalls gekühlter, farbloser Salpetersäure im Ueberschuß versetzt, worauf die Flüssigkeit zu einem Brei von salpetersaurem Harnstoff erstarrt. Versäumt man die Abkühlung, so erleidet man durch die reduzierende Einwirkung gewisser Harnbestandteile auf die Salpetersäure, unter Bildung von salpetriger Säure (vgl. S. 244), starke Verluste an Harnstoff. Der Krystallbrei wird nunmehr auf ein Saugfilter gebracht, von der Mutterlauge möglichst schnell und vollkommen befreit und mit etwas kalter Salpetersäure ausgewaschen, bis die ablaufende Flüssigkeit nur noch wenig gefärbt ist. Hierauf übergießt man den fast trocken gewordenen salpetersauren Harnstoff in einer geräumigen Porzellanschale mit heißem Wasser und trägt in die Lösung unter Umrühren reines Bariumkarbonat in kleinen Anteilen ein, bis keine Kohlensäure mehr entweicht und die Flüssigkeit die saure Reaktion verloren hat. Hierdurch ist der gesamte salpetersaure Harnstoff zersetzt worden. Die Masse enthält nunmehr außer salpetersaurem Baryt im wesentlichen nur noch Harnstoff. Um letzteren zu isolieren, wird nach dem Zusatz von etwas frisch ausgeglühter Tierkohle, welche den Rest des noch vorhandenen Farbstoffes aufnehmen soll, völlig zur Trockene gedampft und der Harnstoff mit absolutem Alkohol extrahiert. Derselbe krystallisiert aus der konzentrierten alkoholischen Flüssigkeit meist in farblosen Prismen heraus, welche durch Absaugen von der Flüssigkeit befreit und durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Alkohol völlig gereinigt werden.

Der käufliche Harnstoff wird übrigens ausschließlich synthetisch gewonnen, und zwar nach dem zuerst von Wöhler [1]) im Jahre 1828 verwendeten Prinzip, welches in der Folgezeit nicht nur für die Physiologie, sondern auch für die organische Chemie eine so hohe

---

1) Wöhler, Poggendorf's Annalen, Bd. 12, 1828, S. 253.

Bedeutung erlangt hat. Denn durch diese Darstellung des Harnstoffes wurde zunächst der Beweis geliefert, daß die Substanzen des Tierkörpers sich auch ohne Zuhilfenahme der sogenannten Lebenskraft künstlich herstellen lassen.

Es sind eine ganze Reihe verschiedener Darstellungsmethoden des Harnstoffes im Gebrauch, welche auf dem WÖHLER'schen Prinzip beruhen. In jedem Falle wird zunächst durch Oxydation von Ferrocyankalium [1]) oder käuflichem Cyankalium [2]) mittels Braunstein, Mennige oder Kaliumpermanganat cyansaures Kali erzeugt. Dieses laugt man mit Wasser aus, setzt die berechnete Menge Ammoniumsulfat hinzu und dampft die Flüssigkeit auf dem Wasserbade zur Trockene. Während des Eindampfens setzt sich das in der Lösung nunmehr enthaltene Ammoniumcyanat durch eine Umlagerung der Atome in den isomeren Harnstoff um $\left(C\equiv NO.NH_4 = CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}\right)$, welcher nach dem Verdunsten des Wassers durch Extrahieren mittels absoluten Alkohols isoliert wird.

Die übrigen Darstellungsmethoden des Harnstoffes besitzen nur theoretisches Interesse. So kann derselbe durch die Einwirkung von Kohlensäurechlorid (Phosgen) oder von Kohlensäureestern auf Ammoniak gewonnen werden:

$$CO\,Cl_2 + 2\,NH_3 = CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} + 2\,ClH$$

$$CO\begin{matrix}OC_2H_5\\OC_2H_5\end{matrix} + 2\,NH_3 = CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} + 2\,C_2H_5OH.$$

Ferner entsteht Harnstoff durch energische Wasserentziehung (Erhitzen mit metallischem Natrium) aus dem Ammoniumkarbonat. Der gebildete Harnstoff geht dann weiterhin unter nochmaliger Wasserabgabe in Cyanamid über [3]):

$$CO\begin{matrix}ONH_4\\ONH_4\end{matrix} - 2\,H_2O = CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}$$

$$CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} - H_2O = CN.NH_2$$

Umgekehrt kann man auch durch die wassereinführende Wirkung von Säuren aus dem Cyanamid zunächst wieder Harnstoff und dann die Ammoniaksalze der betreffenden Säuren erhalten [4]).

Ueber die Bedeutung und die quantitativen Verhältnisse der **Ammoniaksalze des Harns** gegenüber dem Harnstoff ist oben ausführlich berichtet worden.

Die absolute Menge des Ammoniaks beträgt im 24-stündigen Harn

---

1) WILLIAMS, Zeitschr. f. Chem., 1868, S. 351. Vgl. auch E. DRECHSEL, Anleitung zur Darstellung physiol.-chem. Präparate, 1889, S. 5, sowie F. RÖHMANN, Anleitung zum chemischen Arbeiten für Mediziner, 1890, S. 92.

2) VOLHARD, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 259, 1890, S. 377.

3) Vgl. FENTON, Journ. soc. chim., Bd. 41, 1882, S. 262, sowie EMICH, Monatshefte f. Chem., Bd. 10, 1889, S. 321.

4) MULDER u. SMIT, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 7, 1874, S. 1634. DRECHSEL, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 11, 1875, S. 314.

beim gesunden Menschen und bei gemischter Kost im Mittel 0,7 g[1]). Indessen wechseln diese Mengen je nach der Ernährungsweise, indem bei reiner Fleischkost bedeutend mehr, bei vegetabilischer dagegen bedeutend weniger Ammoniak ausgeschieden wird[2]), welches mit der andauernden Alkalescenz des Harns durch fixe Alkalien fast gänzlich verschwindet[3]).

Unter pathologischen Verhältnissen wird nach unseren früheren Ausführungen eine Zunahme der Ammoniaksalze bei allen Krankheiten eintreten müssen, welche einen gesteigerten Eiweißzerfall und somit auch eine vermehrte Bildung von Schwefelsäure zur Folge haben. Dies ist besonders der Fall bei Fieberbewegungen[4]) und ganz speciell in gewissen Stadien des Diabetes[5]), wo außer der stark vermehrten Schwefelsäure noch bestimmte andere Säuren, wie Oxybuttersäure und Acetessigsäure im Harn auftreten und durch Ammoniak abgesättigt sind. Daß endlich auch die Ammoniakausscheidung bei gewissen Erkrankungen der Leber vermehrt ist, indem ein größerer oder geringerer Anteil des Harnstoffes im Urin durch Ammoniumlaktat substituiert ist, wurde bereits erwähnt (vgl. Teil I, S. 255).

Zur Bestimmung des Ammoniaks im Harn dient fast ausschließlich die Methode von Schlösing[6]), welche sehr genaue Resultate ergiebt. Um dieselbe auszuführen, giebt man etwa 25 ccm Harn in eine flache Glasschale mit steilen Wänden, legt auf dieselbe ein durch Biegen eines Glasstabes hergestelltes Dreieck, welches eine zweite kleinere Schale trägt, die aus einer Bürette mit etwa 25 ccm $^1/_5$ Normalschwefelsäure beschickt wird.

Das Ganze wird auf die mattgeschliffene Glasplatte eines glockenförmigen, nicht zu großen Exsikkators gestellt. Fügt man jetzt zu dem Harn etwa 20 ccm Kalkmilch und deckt die gut gefettete Glasglocke über den Apparat, so wird allmählich das gesamte im Harn befindliche Ammoniak in Freiheit gesetzt, ohne daß sich der Harnstoff oder die übrigen stickstoffhaltigen Harnbestandteile im geringsten verändern. Nach 3 Tagen ist aus dem Harn alles Ammoniak austrieben und von der Schwefelsäure vollkommen absorbiert worden. Man färbt die saure Flüssigkeit mit Cochenilletinktur und titriert mit $^1/_5$ Normalnatronlauge zurück, bis der Neutralitätspunkt erreicht ist.

---

1) Neubauer, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 64, 1852, S. 177, sowie Neubauer u. Vogel's Harnanalyse, 9. Aufl., 1890, S. 27.

2) Coranda, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 12, 1880, S. 76. Gumlich, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 19.

3) Vgl. S. 222.

4) Vgl. besonders Hallervorden, Ueber Ausscheidung von Ammoniak im Urin bei pathologischen Zuständen, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 12, 1880, S. 237. K. Bohland, Pflüger's Arch., Bd. 43, 1888, S. 68. G. Gumlich, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 30.

5) Vgl. Hallervorden, Ueber die Ausscheidung von Ammoniak im Urin, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 12, 1880, S. 237. Stadelmann, Ueber die Ursachen der pathologischen Ammoniakausscheidung beim Diabetes etc., ebendas., Bd. 17, 1883, S. 419. Ferner O. Minkowski, ebendas., Bd. 18, 1884, S. 37 und Wolpe, ebendas., Bd. 21, 1886, S. 159.

6) Vergl. hierüber namentlich Neubauer und Vogel, Harnanalyse, 9. Aufl., 1890, S. 458, sowie Neubauer, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 64, 1852, S. 177.

Die ermittelte Differenz an Schwefelsäure ergiebt die Menge des Ammoniaks. 1 ccm $^1/_5$ Normalschwefelsäure bindet 0,0034 g Ammoniak.

Zum qualitativen Nachweis des Ammoniaks im Harn bringt man eine Probe desselben mit überschüssiger Kalkmilch in ein Kölbchen, welches mit einem nach unten röhrenförmig verjüngten, oben geschlossenen kurzen Glascylinder in Verbindung steht. Enthält der Harn Ammoniak, so wird ein Stückchen angefeuchtetes Curcumapapier, welches sich in dem cylindrischen Aufsatz des Kolbens befindet, allmählich braun gefärbt.

Die Harnsäure ($C_5H_4N_4O_3$) ist im menschlichen Urin bereits 1776 von Scheele entdeckt worden. Sie kommt in wechselnder Menge im Harn aller Säugetiere vor. Speciell ist sie im Urin vom Rind [1], Schwein [2], Kamel [3], Pferd [4], von der Ziege [5], vom Schaf [6] und vom Kaninchen [7] nachgewiesen. Bei manchen Fleischfressern, wie beim Hund und der Katze, bildet sie dagegen keinen konstanten Harnbestandteil [8] und ist nur meistens im Urin dieser Tiere vorhanden [9], namentlich bei animaler Kost [10]. Ob dieses zeitweise Fehlen der Harnsäure beim Hund und der Katze auf eine mangelnde Oxydation der Nukleïnbasen, wie bei den Amphibien und Fischen, oder auf eine weitere Oxydation der Harnsäure zu Kohlensäure und Harnstoff zurückgeführt werden muß, ist nicht festgestellt.

Auch beim Menschen ist die absolute Menge der Harnsäure keineswegs eine feststehende. Sie wechselt in erster Linie individuell und schwankt zwischen 0,2—1,4 g in der täglichen Harnmenge. Doch werden meist 0,8 g gefunden [11].

Im übrigen sind die Verhältnisse, von denen das Steigen und Fallen der Harnsäureausscheidung beim Menschen abhängt, trotz zahlreicher Untersuchungen, noch wenig aufgeklärt. Mit einem vermehrten Eiweißumsatz nimmt die Harnsäure im Urin nicht immer entsprechend zu [12]. Es scheint, daß hierbei die Art der Eiweißnahrung eine ge-

---

1) Brücke, Müller's Arch. 1842, S. 91. G. Meissner u. Shepard, Untersuchungen über das Entstehen der Hippursäure im Tierorganismus, 1866, S. 81. F. Mittelbach, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 465.

2) E. Meissl u. F. Strohmer, Monatshefte f. Chemie, Bd. 4, 1883, S. 10. G. Salomon, Du Bois' Arch., 1884, S. 175 und Virchow's Arch., Bd. 95, 1884, S. 527. F. Mittelbach, a. a. O.

3) Brand, Zeitschr. f. rat. Med., Bd. 31, 1867, S. 344.

4) Meissner u. Shepard, a. a. O. F. Mittelbach, a. a. O.

5) Meissner u. Shepard, a. a. O.

6) Mittelbach, a. a. O.

7) Meissner u. Shepard, a. a. O.

8) Sanarelli, Chem. Centralblatt, 1887, S. 804.

9) Stadthagen, Virchow's Arch., Bd. 109, 1887, S. 418.

10) G. Meissner, Zeitschr. f. rat. Med., Bd. 31, 1867, S. 306.

11) E. Schultze, Pflüger's Arch., Bd. 45, 1889, S. 427. E. Salkowski, Virchow's Arch., Bd. 117, 1889, S. 572.

12) C. v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels, 1893, S. 54. Hier findet sich die gesamte Litteratur Vergl. ferner C. Dapper, Ueber Harnsäureausscheidung beim gesunden Menschen unter verschiedenen

wisse Rolle spielt. Fleischnahrung hat im Gegensatz zu vegetabilischer Eiweißnahrung im allgemeinen ein deutlicheres Ansteigen der absoluten Harnsäuremenge zur Folge [1]).

Ebensowenig ausgeprägt wie in der Norm, sind die Verhältnisse der Harnsäureausscheidung bei Krankheiten. Die ältere Anschauung, daß im Fieber die Harnsäure im Verhältnis zum Harnstoff stets vermehrt sei, scheint widerlegt zu sein. Nur bei akuten, kritisch oder mit beschleunigter Lysis endenden Krankheiten (insbesondere Pneumonie) erfährt nach dem Fieberabfall die Harnsäuremenge eine Steigerung [2]).

Einseitig vermehrt findet sich ferner die Harnsäure im Urin bei der Leukämie, wo nachweislich eine abnorm große Zahl von weißen Blutkörperchen zerfällt, und daher auch mehr Kernnukleïne als Material für eine Oxydation zu Harnsäure disponibel werden. Tagesmengen von 5 g Harnsäure sind bei dieser Krankheit keine Seltenheit [3]). Bemerkenswert ist die Thatsache, daß Chiningaben bei Leukämikern die Ausscheidung der Harnsäure sowohl als auch der Nukleïnbasen im Harn vermindern [4]). Nun ist aber bekannt, daß Chinin die Lebensthätigkeit der Gewebe hemmt (vgl. Teil I, S. 16 u. S. 288) und infolgedessen den Zerfall der Leukocyten einschränkt. Dieser Parallelismus zwischen dem Auftreten der Harnsäure und den Nukleïnbasen ist eine Stütze für die Anschauung, daß beide gleicher Abstammung sind (vgl. S. 235 u. 236).

Eine zeitweilige Verminderung der Harnsäureausscheidung wurde früher als Ursache der Arthritis urica allgemein angenommen [5]). Man stellte sich vor, daß bei derselben die Urate in abnormer Menge im Blute kreisten und so Gelegenheit fänden, sich in bestimmten Geweben wie dem Periost, der Haut und namentlich dem Gelenkknorpel niederzuschlagen, wo die kreidigen Ablagerungen schon 1797 von Wollaston als harnsaure Salze erkannt wurden.

Neuere Untersuchungen haben indessen trotz einer Unzahl gegenteiliger Angaben einwandsfrei festgestellt, daß sich die Ausscheidung der Harnsäure bei den Gichtikern in denselben weiten Grenzen bewegt, wie beim Gesunden. Die Urate sind bei dieser Krankheit im Urin weder in irgend einem Stadium abnorm vermindert, noch ver-

---

Ernährungsverhältnissen, bei v. Noorden, Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel des gesunden und kranken Menschen, 1893, Heft II.

1) Vergl. besonders A. Hermann, Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung von Nahrungs- u. Genußmitteln etc., Arch. f. klin. Med., Bd. 43, 1888, S. 273.

2) Bartels, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 1, 1866, S. 1. Gerdes, Ueber Stickstoff- und Harnsäureausscheidung bei verschiedenen Krankheiten, Inaug.-Diss. Bonn 1890. v. Noorden, Lehrbuch, S. 211—213.

3) Ebstein, Verhandl. des VIII. Congr. f. innere Med., 1889, S. 143. Die übrige Litteratur findet sich bei v. Noorden, Lehrbuch, S. 350.

4) M. Kumagawa, Ueber die Wirkung einiger antipyretischer Mittel etc., Virchow's Arch., Bd. 113, 1888, S. 134 u. ff. Horbaczewski, Beiträge zur Kenntnis der Bildung von Harnsäure und der Xanthinbasen, sowie der Entstehung der Leukocytosen im Säugetierorganismus, Monatshefte f. Chem., Bd. 12. 1891, S. 221.

5) Vgl. namentl. Garrod, Die Natur und Behandlung der Gicht, Würzburg 1861.

mehrt. Ebenso hat sich im Blut der Gichtiker mit Sicherheit eine Vermehrung der Harnsäure nicht erkennen lassen.

Nach v. Noorden[1]) spielt denn auch die cirkulierende Harnsäure in der Vorgeschichte der gichtischen Entzündungen und Harnsäureablagerungen keine Rolle. Dieser Forscher ist vielmehr der Meinung, daß der gichtische Prozeß auf eine specifische örtliche Erkrankung der betreffenden Gewebe zurückzuführen ist. Es kommt zu Veränderungen, welche teils den Charakter der Entzündung, teils der Nekrose tragen. Diesen Vorgängen ist aber ein charakteristischer Stempel insofern aufgeprägt, als Harnsäure aus dem Material der erkrankten Zellen entstehen kann, wiewohl dies nicht unter allen Umständen nötig ist. So kommt es, je nach der Akuität des Prozesses und anderen Verhältnissen, in den gichtisch erkrankten Teilen zu reichlicher, spärlicher oder auch gar keiner Harnsäureablagerung. Die aber einmal gebildete Harnsäure bleibt an Ort und Stelle liegen, weil sie in den Säften — trotz deren Alkalescenz — unlöslich ist. Diese Hypothese beruht zum Teil auf den Untersuchungen von Ebstein[2]), welcher zweifellos dargethan hat, daß entzündliche und nekrotisierende Prozesse in den Geweben Vorbedingung für die Harnsäureablagerung sind, und ferner, daß es specifisch gichtische Entzündungen ohne Harnsäureniederschläge giebt. Für die Noorden'sche Anschauung spricht ganz besonders auch die Thatsache, daß bei der Leukämie, wo nachweislich die in den Säften cirkulierende Harnsäure vermehrt ist, es niemals zur Ablagerung von Uraten in irgend welchen Geweben kommt.

Mit dieser neueren Auffassung über die Ursache der Gicht wird allerdings den üblichen therapeutischen Maßnahmen gegen dieses Leiden jeder rationelle Hintergrund entzogen. Man beabsichtigt bekanntlich durch reichliche Zufuhr von alkalischen Wässern (Wiesbadener „Gichtwasser“, die Quellen von Wildungen, Vichy, Fachingen, Salzbrunn, Ems, Karlsbad, Neuenahr etc.) die Alkalescenz der Säfte zu erhöhen und dadurch die krankhaften Harnsäureablagerungen zu verhindern oder gar wieder in Lösung zu bringen. Dieses Verfahren hat aber nur einen Sinn, wenn thatsächlich ein Harnsäureüberschuß im Blute kreisen würde, was nicht der Fall ist. Aber selbst wenn die ältere Anschauung, welche eine Harnsäureausfällung als Ursache der Gicht annimmt, zutreffend wäre, widerspricht doch die Vorstellung, daß es möglich sei, durch Einnehmen von Natriumkarbonat den Gehalt des Blutes an Alkali willkürlich zu erhöhen, den thatsächlichen Verhältnissen und ist nicht vereinbar mit der regulierenden Funktion der Nieren, welche dafür sorgen, daß die Zusammensetzung und somit auch der Alkaligehalt des Blutes unter allen Umständen ein ganz bestimmter bleibt, indem jeder Ueberschuß an aufgenommenen Alkalien sogleich in den Harn befördert wird[3]).

Die Behauptung, daß Alkalescenzschwankungen des Blutes im Krankheitsbilde der Gicht eine wesentliche Rolle spielen und das

---

1) C. v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels, 1893, S. 432—440.

2) Ebstein, Die Natur und Behandlung der Gicht, Verhand. des VIII. Congr. f. innere Med., 1889, S. 133.

3) Vgl. S. 222 u. 223.

Werden und Vergehen der Gichtknoten beeinflussen, steht nach v. Noorden [1]) „auf derselben Stufe, wie der Glaube, daß alkoholische Getränke das Fett der Gewebe und saure Arzneien den Kalk der Osteophyten und der Trichinenkapsel lösen, oder daß man durch Austernschalen ein Carcinom zur Verkalkung bringen und durch das Trinken einer verdünnten Eisenchloridlösung die Blutung einer Lungenarterie stillen könne. Ueberdies spricht die klinische Erfahrung, die absolute Immunität der Gichtknoten gegen Alkalidarreichung deutlich genug.“ Die angeblich günstige Statistik der Badeärzte will gegenüber diesen kritischen Erwägungen wenig besagen. Denn Heilerfolge stehen bekanntlich auch den „Homöopathen“ zur Seite.

Noch weniger zu rechtfertigen ist die Verordnung gewisser Specifica gegen die Gicht, wie das neuerdings empfohlene Piperazin (Diäthylendiamin $C_4H_{10}N_2$) oder das schon lange in Gebrauch stehende, aber keineswegs ungiftige Lithiumkarbonat. Da diese Substanzen im Reagenzglase die Harnsäure verhältnismäßig leicht lösen, so hat man irrtümlich geglaubt, daß diese lösende Eigenschaft auch für den Organismus in Betracht käme, wenn man dem Patienten einige Decigramme Lithiumkarbonat darreichte oder gar Mineralwässer verordnete, die ein Centigramm Lithium im Liter enthalten. Bunge [2]) bemerkt hierzu sehr richtig: „Bei dieser naiven Idee handelt es sich einfach um ein Ignorieren des Berthollet'schen Gesetzes. Wir wissen, daß in Lösungen von Basen und Säuren jede Säure auf alle Basen sich verteilt nach Maßgabe ihrer Massen. Von der Harnsäure wird also nur der allerkleinste Teil an Lithium gebunden sein, der größte Teil an die verhältnismäßig so große Menge von Natron, die wir als Kochsalz einführen. Der größte Teil des Lithiums aber wird an das Chlor des Kochsalzes, an Schwefelsäure und Phosphorsäure gebunden im Harn auftreten. Die Löslichkeit der Harnsäure wird nicht vermehrt werden.“ Zum Ueberfluß gelangt das Lithiumkarbonat gar nicht als solches zur Resorption, sondern wird schon durch die Salzsäure des Magensaftes in Chlorlithium umgewandelt.

Die Ursachen der Gicht sind durchaus dunkel. Anscheinend spielen Alkoholmißbrauch und Erkältungen hierbei eine Rolle. Dagegen ist die Anschauung, daß einseitiger Fleischgenuß zum Gichtleiden disponiere, gewiß unbegründet, wenn auch nicht geleugnet werden kann, daß Alkoholiker zum vorwiegenden Fleischgenuß hinneigen.

Ueber die Eigenschaften der Harnsäure ist folgendes zu bemerken. Dieselbe bildet ein schneeweißes Pulver, welches aus durchsichtigen rhombischen Täfelchen besteht. Dagegen ist die aus dem Harn sich abscheidende Harnsäure immer mit Farbstoff beladen und daher mehr oder weniger braunrot gefärbt. Auch ist unter diesen Umständen die Krystallform der Harnsäure verändert. Dieselbe bildet meist die Form von kurzen dicken, oft durchwachsenen oder rosettenförmig angeordneten Wetzsteinen. Ferner ist eine sogenannte Tonnen-, Kamm- und Hantelform nicht selten. Von Alkohol und von Aether wird die Harnsäure nicht gelöst. Dagegen löst sich von dieser Säure etwa ein halbes Gramm in einem Liter siedenden Wassers, während kaltes Wasser nur den zehnten Teil hiervon aufzunehmen vermag.

---

1) V. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels, Berlin 1893, S. 441.
2) Bunge, Lehrbuch der physiologischen Chemie, 1894, S. 330.

Die gleichzeitige Gegenwart von Harnstoff vermehrt die Löslichkeit der Harnsäure in Wasser bedeutend [1]).

Die Harnsäure ist zweibasisch und bildet daher neutrale und saure Salze. Das neutrale Natronsalz und noch mehr das neutrale Kalisalz sind in Wasser bei jeder Temperatur verhältnismäßig leicht löslich, während die sauren Salze der fixen Alkalien bei Körpertemperatur nur in mäßiger Menge, in der Kälte dagegen sehr wenig löslich sind (vergl. S. 227). Fügt man daher zu einer verdünnten Lösung von neutralem Natriumurat in der Kälte tropfenweise schwache Essigsäure, so wird zunächst saures Urat und dann freie Harnsäure gefällt. Während sich das erstere beim Erwärmen der Flüssigkeit wieder löst, ist dies bei der Harnsäure nur sehr unvollkommen der Fall.

Die harnsauren Salze der alkalischen Erden und der meisten Schwermetalle sind sehr schwer löslich. Dasselbe gilt auffallender Weise auch für die Ammoniaksalze. Versetzt man daher eine Auflösung von neutralem Natriumurat mit überschüssigem Salmiak, so entsteht sogleich ein gelatinöser Niederschlag von harnsaurem Ammoniak.

Eine vollkommene Fällung der Harnsäure aus ihren Lösungen wird durch Salzsäure und Phosphorwolframsäure, sowie durch eine konzentrierte Lösung von Pikrinsäure in Alkohol erreicht [2]).

In neutraler oder alkalischer Lösung wird die Harnsäure bei der Einwirkung von Ozon, Kaliumpermanganat, oder beim Erwärmen mit Quecksilber- oder Kupferoxyd unter Abspaltung von Kohlensäure in Allantoïn übergeführt [3]). Deshalb vermag auch die Harnsäure überschüssige Fehling'sche Flüssigkeit beim Kochen zu reduzieren:

$$\underset{\text{Harnsäure}}{C_5H_4N_4O_3} + O + H_2O = \underset{\text{Allantoïn}}{C_4H_6N_4O_3} + CO_2$$

Behandelt man das Allantoïn noch weiter mit den angeführten oxydierenden Agentien, so liefert es Harnstoff und Oxalsäure.

Bei vorsichtiger Oxydation mittels kalter konzentrierter Salpetersäure oder mittels Chlorwasser entsteht dagegen aus der Harnsäure, ebenso wie aus dem Xanthin (vergl. Teil I, S. 43), unter Aufnahme von Sauerstoff und Wasser Alloxan (Mesoxalylharnstoff) und Harnstoff:

$$\underset{\text{Harnsäure}}{C_5H_4N_4O_3} + O + H_2O = \underset{\text{Alloxan}}{\begin{matrix} CO-NH \\ | \\ CO \\ | \\ CO-NH \end{matrix} \!\!> CO} + CO\begin{matrix} NH_2 \\ NH_2 \end{matrix}$$

Diese Thatsache würde zu der Annahme berechtigen, daß die Harnsäure ein Alloxan vorstellt, in welchem ein Sauerstoffatom durch den zweiwertigen Harnstoffrest

$$C\!<\!\begin{matrix} NH \\ | \\ NH \end{matrix}$$

vertreten sei und ihr demnach folgende Strukturformel zukäme:

1) Vgl. G. Rüdel, Zur Kenntnis der Lösungsbedingungen der Harnsäure im Harn, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 30, 1892, S. 469.

2) Jaffe, Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure im normalen Harn erzeugt, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 391.

3) A. Claus, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 7, 1874, S. 227.

```
CO————————NH\
|              \
C(C NH)         >CO.
    NH         /
|             /
CO————————NH/
```

Denn durch Aufnahme von einem Atom Sauerstoff und einem Molekül Wasser würde in der That aus einem derartigen Komplex Alloxan und Harnstoff entstehen müssen [1]).

Indessen ist die Konstitution der Harnsäure doch eine andere, wie zuerst MEDICUS [2]) und später EMIL FISCHER [3]) nachgewiesen haben. Die Struktur der Harnsäure entspricht nämlich durchaus derjenigen des ihr so nah verwandten und nur um ein Sauerstoffatom ärmeren Xanthins, dessen Formel ebenfalls durch EMIL FISCHER festgestellt ist:

```
   /NH——CH                      /NH——CO
  /     ||                      /     |
CO      C——NH\               CO      C——NH\
  \     |     >CO               \     ||    >CO
   \NH——C==N /                   \NH——C——NH/
      Xanthin                       Harnsäure
```

Daß die oben mitgeteilte, einfachere Strukturformel für die Harnsäure nicht die zutreffende ist, wird namentlich dadurch begründet, daß sich aus der Harnsäure je nach den Bedingungen durch direkte Methylierung zwei verschiedene isomere Monomethylharnsäuren darstellen lassen, von denen die eine bei der Oxydation Methylalloxan und Harnstoff, die andere dagegen Alloxan und Methylharnstoff liefert. Mithin können die Imidgruppen der Harnsäure nicht gleichwertig sein, was aber bei der Annahme einer symmetrischen Formel der Fall sein müßte. Es bleibt daher nur die zuletzt angeführte, dem Xanthin entsprechende unsymmetrische Strukturformel übrig, mit deren Hilfe sich auch alle Umsetzungen der Harnsäure leicht erklären lassen.

Nach dieser Formel würde die Harnsäure als das Diureïd einer Trioxyakrylsäure $C^{OH}_{OH} = C.OH - COOH$ aufzufassen sein, während das Xanthin das Diureïd der Dioxyakrylsäure ($CH.OH = C.OH - COOH$) ist.

Wenn man alkalische Harnsäurelösung monatelang an der Luft stehen läßt, oder aber durch die kochende Flüssigkeit einen Luftstrom leitet, so entsteht unter Aufnahme von Sauerstoff und Wasser das Alkalisalz eines Oxydationsproduktes der Harnsäure, der sogenannten „Uroxansäure", deren Constitution noch nicht festgestellt ist:

$$\underset{\text{Harnsäure}}{C_5H_4N_4O_3} + O + 2H_2O = \underset{\text{Uroxansäure}}{C_5H_8N_4O_6}$$

---

1) Vgl. hierüber WÖHLER und LIEBIG, Ann. d. Chem. und Pharm., Bd. 26, 1838, S. 241, sowie BAEYER, ebendas., Bd. 127, 1863 u. Bd. 130, 1864, S. 129.

2) MEDICUS, Ann. d. Chem. und Pharm., Bd. 175, 1875, S. 236.

3) EMIL FISCHER, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 17, 1884, S. 328 und S. 1776.

Uroxansaures Natron bildet sich auch, wenn man zu einer alkalischen, möglichst kaltgehaltenen Harnsäurelösung Kaliumpermanganat in kleinen Anteilen giebt[1]).

Aus der Uroxansäure geht dann weiter unter verschiedenen Umständen, namentlich aber durch anhaltendes Kochen der alkalischen Lösung unter Abspaltung von Ammoniak und Kohlensäure „Oxonsäure" hervor:

$$\underset{\text{Uroxansäure}}{C_5 H_8 N_4 O_6} = \underset{\text{Oxonsäure}}{C_4 H_5 N_3 O_4} + NH_3 + CO_2$$

Gegen reduzierende Agentien ist die Harnsäure sehr beständig. Selbst bei monatelanger Einwirkung von Natriumamalgam bleibt die Säure in der alkalischen Lösung völlig unverändert und geht nicht in Xanthin über, wie man erwarten sollte[2]). Diese Beständigkeit der Harnsäure gegen Reduktionsmittel ist für die absolute Feststellung ihrer Konstitution um so ungünstiger, als es auch umgekehrt nicht gelingt, das Xanthin oder eine andere Nukleïnbase durch künstliche Oxydation in Harnsäure überzuführen. Stets tritt hierbei eine Spaltung in Alloxan und Harnstoff ein. Nur im Tierkörper scheint sich nach unseren früheren Ausführungen diese Oxydation der Xanthinbasen zu Harnsäure ohne gleichzeitige Spaltung zu vollziehen.

Verdampft man eine Spur Harnsäure mit wenigen Tropfen Salpetersäure auf dem Deckel eines Porzellantiegels über der freien Flamme zur Trockene, so hinterbleibt ein gelber bis ziegelroter Rückstand. Giebt man zu einer erkalteten Masse einen Tropfen Ammoniak, so entsteht eine schön rote Färbung von purpursaurem Ammoniak, welch letzteres nach der Uebersättigung mit Natronlauge in das blauviolette Natronsalz übergeht (Murexidprobe). Beim Erwärmen tritt sogleich und dauernd Entfärbung ein (Unterschied von Guanin und Xanthin, welche eine der Murexidprobe entsprechende Farbenreaktion geben)[3]).

Die Darstellung der Harnsäure aus dem Urin beruht auf ihrer ziemlich ausgiebigen Fällbarkeit, wenn man den Harn mit Salzsäure übersättigt (5 ccm konz. Salzsäure auf 100 ccm Harn) und dann 48 Stunden stehen läßt. Durch Auflösen in verdünnter Natronlauge, Entfärbung der erhitzten Flüssigkeit mit Tierkohle und Ausfällung mit Salzsäure kann man sie völlig rein gewinnen.

Indessen wird zur Darstellung der Harnsäure wohl kaum jemals der Harn verwendet. Vielmehr dienen hierzu am bequemsten die käuflichen Schlangenexkremente aus den Menagerien.

Um diese auf Harnsäure zu verarbeiten, werden die zerkleinerten Kotballen so lange mit verdünnter Kalilauge gekocht, bis kein Ammoniak mehr entweicht. Das ausgeschiedene saure harnsaure Kali wird mit Wasser gewaschen, in warmer Kalilauge aufgenommen und hieraus die freie Harnsäure durch Uebersättigung mit Salzsäure zur

---

1) Vgl. besonders E. Sundwik, Ueber Uroxansäure und Oxonsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 335. Hier finden sich die älteren Angaben von Städeler, Strecker, Medicus und Mulder besprochen.

2) Emil Fischer, Ueber die Harnsäure, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 17, 1884, S. 329.

3) Vgl. Teil I. S. 43.

Ausscheidung gebracht. In ähnlicher Weise gestaltet sich die bedeutend weniger zweckmäßige Darstellung der Harnsäure aus Guano[1]).

Eine künstliche Darstellung der Harnsäure aus anderen Verbindungen läßt sich nach HORBACZEWSKI[2]) in mehrfacher Weise bewerkstelligen.

Daß sie beim Zusammenschmelzen von Harnstoff und Glykokoll sich bildet, wurde bereits mitgeteilt (vgl. S. 232). Ebenso ist ihre Darstellung von Trichlormilchsäureamid mit Harnstoff schon erwähnt worden (vgl. Teil I, S. 255):

$$3\,CO{}^{NH_2}_{NH_2} + \underset{\text{Glykokoll}}{CH_2.NH_2.COOH} = \underset{\text{Harnsäure}}{C_5H_4N_4O_3} + 3\,NH_3 + 2\,H_2O$$

$$2CO{}^{NH_2}_{NH_2} + \underset{\text{Trichlormilchsäureamid}}{C_3Cl_3O_2H_2.NH_2} = \underset{\text{Harnsäure}}{C_5H_4N_4O_3} + H_2O + Cl.NH_4 + 2\,ClH$$

Bedeutend glatter scheint die Harnsäuresynthese nach BEHREND und ROOSEN[3]) zu verlaufen. Diese Forscher erhielten Harnsäure in reichlicher Ausbeute durch Kondensation von Isodialursäure mit Harnstoff bei der Gegenwart von Schwefelsäure:

$$\underset{\text{Isodialursäure}}{CO\left\langle\begin{matrix}NH-CO\\ \quad\ |\\ \quad\ C(OH)\\ \quad\ |\\ NH-C(OH)\end{matrix}\right.} + CO{}^{NH_2}_{NH_2} = \underset{\text{Harnsäure}}{CO\left\langle\begin{matrix}NH-CO\\ \quad\ |\\ \quad\ C-NH\\ \quad\ \|\\ NH-C-NH\end{matrix}\right\rangle CO} + 2\,H_2O$$

Eine quantitative Bestimmung der Harnsäure im Urin von völlig befriedigender Exaktheit ist zur Zeit nicht bekannt[4]).

Nach den gebräuchlichen Methoden wird die Harnsäure entweder direkt aus dem Harn durch Salzsäure gefällt, oder es geht besser dieser Fällung eine ziemlich umständliche Isolierung der Harnsäure voraus, welche schließlich als eine Lösung von harnsaurem Natron erhalten wird. Aus dieser Flüssigkeit ist dann die Harnsäure wie vorher durch Salzsäure abzuscheiden, auszuwaschen, zu trocknen und zu wägen.

Einen Uebelstand bei diesen Bestimmungen bildet in beiden Fällen die Eigenschaft der Harnsäure, in wäßrigen Flüssigkeiten nicht ganz unlöslich zu sein. Man muß daher das Volumen des Harns, be-

---

1) STRECKER, Ann. d. Chem. und Pharm., Bd. 118, 1861, S. 152. Vgl. auch SALKOWSKI, Practicum der physiologischen Chemie, 1893, S. 205.

2) HORBACZEWSKI, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 15, 1882, S. 2678 sowie Monatshefte f. Chemie, Bd. 8, 1887, S. 201 und 584.

3) BEHREND und ROOSEN, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 21, 1888, S. 999 und Ann. d. Chem. und Pharm., Bd. 251, 1888, S. 235.

4) Inwieweit die neuerdings von M. KRÜGER vorgeschlagene Methode — Fällung der Harnsäure in der Siedhitze mittels Kupfersulfat und Natriumbisulfit unter Zusatz von Bariumchlorid — den Anforderungen entspricht, ist vorläufig nicht zu entscheiden. Vgl. M. KRÜGER, Zeitschr. f. physiol. Chem, Bd. 20, 1895, S. 172, sowie M. KRÜGER und C. WULFF, ebendas., S. 181 u. ff.

ziehungsweise der Flüssigkeit, aus welcher die Harnsäure sich niedergeschlagen hat, einschließlich der Waschwässer messen und mit Berücksichtigung der Lösungsverhältnisse zu den gefundenen Werten das in Lösung gebliebene Harnsäurequantum addieren.

Nach der älteren Methode [1]) setzt man zu 200 ccm des eventuell vorher von Eiweiß zu befreienden Harns 20 ccm konz. Salzsäure. Nach 48 Stunden wird die ausgeschiedene Harnsäure auf einem gewogenen kleinen Filter sorgfältig gesammelt, mit Wasser, bis dasselbe keine Chlorreaktion mehr giebt, und dann mit Alkohol gewaschen, weiter 3 Stunden bei 110° C getrocknet und endlich samt dem Filter zwischen zwei auf einander geschliffenen Uhrgläsern gewogen. Für je 10 ccm Filtrat und Waschwasser sind 0,00038 g Harnsäure zu addieren. Zu bemerken ist, daß sehr verdünnte Harne vor dem Salzsäurezusatz bis zur Dichte 1020 einzudampfen sind und daß andererseits sehr konzentrierte Harne bis zu diesem spezifischen Gewicht verdünnt werden müssen. Ferner ist das Verfahren für diabetische Harne nicht anwendbar, da sich aus diesen die Harnsäure nur sehr unvollkommen abscheidet. Inwieweit bei Berücksichtigung der angegebenen Kautelen und bei geeigneten Harnen die Resultate mit denen der folgenden Methode übereinstimmen, ist noch keineswegs ausgemacht.

Das neuere Verfahren der vorherigen Isolierung der Harnsäure nach SALKOWSKI [2]) und E. LUDWIG [3]) beruht auf der Fällbarkeit der Harnsäure durch ammoniakalische Silberlösung, während die Chloride des Harns in dieser Flüssigkeit gelöst bleiben.

Man setzt im verschließbaren Meßcylinder zu 200 ccm Harn, dessen specifisches Gewicht annähernd 1020 betragen muß, zur Ausfällung der Phosphorsäure 50 ccm Magnesiamixtur [4]), füllt mit Wasser bis auf 300 ccm auf, schüttelt durch und filtriert sofort durch ein trockenes Faltenfilter 225 ccm (= 150 ccm Harn) ab. Dieses Filtrat wird mit 15 ccm einer ammoniakalischen 3-proz. Silberlösung versetzt, worauf sich ein flockiger, gelatinöser Niederschlag von harnsaurer Silber-Magnesia bildet. Nach dem erfolgenden völligen Absetzen des Niederschlages überzeugt man sich, daß die Flüssigkeit überschüssiges Silbernitrat enthält. Dies läßt sich ohne weiteres an der Fällung von Chlorsilber erkennen, welche auftritt, wenn man eine Probe der ammoniakalischen, über dem Niederschlage stehenden Flüssigkeit mit Salpetersäure ansäuert. Sollte keine Trübung entstehen, so macht man die Probe wieder mit Ammoniak alkalisch, gießt sie zur Hauptmenge zurück und setzt dann noch einige Kubikcentimeter Silberlösung hinzu.

Nunmehr wird die harnsaure Silber-Magnesia auf einem Saug-

---

1) HEINTZ, Ann. d. Chem. und Pharm., Bd. 130, 1864, S. 179 und besonders noch SCHWANERT, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 5, 1872, S. 316.

2) SALKOWSKI, Ueber die Bestimmung der Harnsäure, Pflüger's Arch., Bd. 5, 1872, S. 210.

3) E. LUDWIG, Wiener medic. Jahrbücher, 1884, S. 597 und Zeitschr. f. analytische Chemie, Bd. 24, 1885, S. 637.

4) 100 g Magnesiumchlorid werden in Wasser gelöst, starke Ammoniakflüssigkeit und soviel konzentrierte Salmiaklösung hinzugefügt, daß eine klare Flüssigkeit entsteht. Das Gemisch wird auf 1 l aufgefüllt.

filter gesammelt, mit ammoniakalischem Wasser bis zum Verschwinden des Silbers und des Chlors im Filtrat ausgewaschen und ohne Beschädigung des Filters möglichst vollkommen in ein Becherglas gespritzt. Durch dasselbe Filter läßt man sodann 20 ccm Schwefelnatriumlösung [1]), welche mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und zum Sieden erhitzt wurde, auf den Silberniederschlag fließen, wäscht mit heißem Wasser nach und erwärmt das Becherglas unter Umschwenken noch einige Zeit auf dem Wasserbade. Die farblose Flüssigkeit enthält nunmehr alle Harnsäure als harnsaures Natron, während der dunkle Niederschlag aus Silbersulfid besteht. Nach dem Erkalten filtriert man das Natriumurat ab, wäscht mit heißem Wasser nach, säuert das Filtrat mit Salzsäure an, dampft auf etwa 15 ccm ein, setzt noch etwas Salzsäure hinzu und läßt die Flüssigkeit 24 Stunden stehen. Die hierauf ausgeschiedene Harnsäure wird auf einem gewogenen Filter (am besten Glaswollfilter) gesammelt, wie oben erst mit Wasser, dann mit Alkohol gewaschen, bei 115° C getrocknet und gewogen. Zu dem gefundenen Wert sind für je 10 ccm Filtrat und Waschwasser 0,00048 g Harnsäure zu addieren.

Nach der von Salkowski [2]) angegebenen Modifikation dieses Verfahrens zerlegt man die harnsaure Silber-Magnesia nicht durch Schwefelnatrium, sondern nach dem Suspendieren des Niederschlages in etwa 250 ccm angesäuertem Wasser durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in die Flüssigkeit. Letztere nimmt beim folgenden Erhitzen zum Sieden alle Harnsäure auf, welche durch Filtration von dem zurückbleibenden und mit heißem Wasser auszuwaschenden Silbersulfid getrennt wird. Nach dem Eindampfen des Filtrats auf etwa 15 ccm säuert man dasselbe mit Salzsäure an und verfährt zur Reinigung und Wägung der ausgeschiedenen Harnsäure wie vorher.

Endlich soll erwähnt werden, daß man versucht hat, die Wägung der Harnsäure ganz zu umgehen und dieselbe durch Titration zu bestimmen [3]).

Das Verfahren setzt voraus, daß die harnsaure Silber-Magnesia eine konstante Zusammensetzung besitzt und auf 1 Molekül Harnsäure 1 Atom Silber enthält.

Zur Ausführung der Operation sollte das nach dem oben geschilderten Verfahren dargestellte und sorgfältig ausgewaschene Magnesium-Silberurat in stark verdünnter Salpetersäure gelöst und in dieser Flüssigkeit das Silber nach dem Zusatz von einigen Tropfen schwefelsauren Eisenoxyds durch Titration mit Rhodanammonlösung bestimmt werden. Indessen ist die Annahme einer konstanten Zusammensetzung des Magnesium-Silberurats, auf welcher dieses Titrierverfahren beruht, von einigen Autoren entschieden bestritten worden [4]).

---

1) 10 g reinstes Natronhydrat werden zum Liter gelöst, die eine Hälfte der Flüssigkeit mit Schwefelwasserstoff vollkommen gesättigt und mit der anderen Hälfte wieder gemischt.

2) Vgl. Salkowski und Leube, Die Lehre vom Harn, Berlin 1882, S. 27, sowie Salkowski, Practicum der physiol. Chemie, 1893, S. 241.

3) Haycraft, Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 25, 1886, S. 165. Ferner A. Herrmann, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 496, sowie Czapek, ebendas., S. 502.

4) Vgl. namentlich E. Salkowski, Ueber die quantitative Bestimmung der Harnsäure im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890,

Die erhaltenen sehr bedeutenden Differenzen gegenüber den Resultaten der Wägung lassen nach diesen Forschern die Methode als unbrauchbar erscheinen.

Als Spaltungsprodukt der Harnsäure, welches aus derselben neben Kohlensäure bei der Einwirkung oxydierender Agentien in alkalischer Flüssigkeit entsteht, haben wir das **Allantoïn** ($C_4 H_6 N_4 O_3$) kennen gelernt (vgl. S. 252).

Auch im Organismus scheint ein geringer Bruchteil der Harnsäure eine derartige oxydative Spaltung in Kohlensäure und Allantoïn zu erfahren, da wir das letztere im Harn auftreten sehen. Ob aber das Allantoïn einen konstanten Harnbestandteil vorstellt, ist wenigstens für den Menschen noch nicht sichergestellt; doch muß dies als wahrscheinlich gelten, wenn auch die im menschlichen Harn vorhandenen Allantoïnmengen jedenfalls sehr geringe sind. Dagegen deuten alle Befunde darauf hin, daß die Bildung und Ausscheidung des Allantoïns im Embryonalleben sowie in der ersten Zeit nach der Geburt keine unbedeutende ist.

Das Allantoïn ist wiederholt aus dem Harn gesunder und kranker Menschen dargestellt worden [1]). Auch aus dem Urin von verschiedenen Säugetieren [2]), nämlich von Hunden, Katzen und Kaninchen, hat man es isoliert. Bemerkenswert ist ferner der Befund von Salkowski [3]), daß bei Hunden nach künstlicher Zufuhr von Harnsäure das Allantoïn in vermehrter Menge im Harn dieser Tiere zu finden ist. Hierdurch wird seine Auffassung als oxydatives Spaltungsprodukt der Harnsäure entschieden gestützt.

In größeren Mengen und regelmäßig wird das Allantoïn gefunden im Harn neugeborener Kinder innerhalb der ersten 8 Tage nach der Geburt [4]) sowie im Urin säugender Kälber [5]). Damit im Zusammenhange steht sein vermehrtes Auftreten im Harn Schwangerer [6]) sowie sein Vorkommen im menschlichen Fruchtwasser und in der Allantoïsflüssigkeit der Rinder, woselbst es auch zuerst aufgefunden wurde [7]).

Endlich hat sich ergeben, daß Hunde nach der Vergiftung mit dem von Curtius [8]) entdeckten Diamid oder Hydrazin ($NH_2 - NH_2$) in

---

S. 36—48. Ferner Gossage, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 21, 1888, Ref. S. 857.

1) Ziegler und Hermann, bei Gusserow, Arch. f. Gynäkol., Bd. 3, 1871, S. 269. Pouchet, Beiträge zur Kenntnis der Extraktivstoffe des Urins, Paris 1880, S. 28 u. 37.

2) Frerichs u. Städeler, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1854, S. 393. H. Köhler, Zeitschr. d. ges. Naturwissenschaften, 1857, S. 336. Meissner, Zeitschr. f. ration. Med., Bd. 31, 1868, S. 303.

3) E. Salkowski, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 9, 1876, S. 719 und Bd. 11, 1878, S. 500.

4) Gusserow, Arch. f. Gynäkol., Bd. 3, 1871, S. 269.

5) Wöhler und Liebig, Annal. d. Chem. u. Pharmak., Bd. 26, 1838, S. 244. Wöhler, ebendas., Bd. 70, 1849, S. 229; Bd. 88, 1853, S. 100.

6) Gusserow sowie Pouchet, a. a. O.

7) Lassaigne, Annal. de chim. et de phys., Bd. 17, 1821, S. 301. Es wurde aber bereits 1799 das Allantoïn von Vauquelin als eine eigentümliche Substanz beschrieben.

8) Vgl. Curtius, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 39, 1888, S. 107—139.

den nächsten Stunden reichlich Allantoïn mit dem Harn zur Ausscheidung bringen [1]).

Es scheint, daß die nach Diamidvergiftung regelmäßig zu beobachtenden pathologischen Veränderungen in der Leber mit diesem Auftreten des Allantoïns zusammenhängen. Man kann sich vorstellen, daß bei der unter normalen Verhältnissen in der Leber stattfindenden Oxydation eines Teiles der Harnsäure (vgl. S. 236) das Allantoïn ein Zwischenprodukt bildet und somit seine Ausscheidung im Harn nach der Vergiftung mit Hydrazin auf die Hemmung eines normalen Vorganges zurückzuführen ist.

In neuerer Zeit ist das Allantoïn auch im Pflanzenreiche, z. B. in den Sprossen und jungen Blättern der Platane sowie in verschiedenen Ahornarten, nachgewiesen worden [2]).

Das Allantoïn ist das Diureïd der Glyoxylsäure, aus welcher es leicht durch Zusammenschmelzen mit Harnstoff synthetisch zu gewinnen ist:

$$\underset{\text{Glyoxylsäure}}{\begin{matrix} C{}^{H}_{O} \\ | \\ COOH \end{matrix}} + 2CO\begin{matrix} NH_2 \\ NH_2 \end{matrix} = \underset{\text{Allantoïn}}{CO\begin{matrix} / NH - CH - NH \backslash \\ | \\ \backslash NH - CO \quad NH_2 / \end{matrix} CO} + 2H_2O$$

Zur Darstellung des Allantoïns aus Kälberharn wird derselbe nach Wöhler [3]) auf dem Wasserbade bis zum dicken Syrup eingedampft und mehrere Tage in der Kälte stehen gelassen, worauf das Allantoïn neben anderen Stoffen auskrystallisiert. Die vorhandenen Krystalle trennt man mechanisch von der Flüssigkeit und den gelatinösen Bestandteilen, löst sie in wenig heißem Wasser, kocht unter Zusatz von etwas Tierkohle und filtriert heiß, wobei der größte Teil der vorhandenen Phosphate im Rückstande bleibt. Das erkaltete Filtrat wird mit Salzsäure schwach angesäuert, wodurch sich das in die Flüssigkeit übergegangene Phosphat in Lösung hält, und bis zum Auskrystallisieren des Allantoïns stehen gelassen.

Aus dem Harn von Hunden, Katzen und Kaninchen hat Meissner [4]) das Allantoïn in der Weise isoliert, daß er den Harn zunächst mit Barythydrat vollkommen ausfällte, sodann im Filtrat den gelösten Baryt durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure sorgfältig entfernte und bei schwacher Alkalescenz der Flüssigkeit so lange Quecksilberchlorid hinzufügte, als noch ein Niederschlag entstand. Dieser wird abfiltriert. Man macht nunmehr die sauer gewordene und viel überschüssiges Quecksilber enthaltende Flüssigkeit mit Natronlauge wieder neutral, worauf von neuem eine Fällung entsteht, welche sich noch

---

1) P. Borissow, Ueber die giftige Wirkung des Diamids und über das Vorkommen des Allantoïns im Harn, Zeitschr. f, physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 499.

2) E. Schulze und Barbieri, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 25, 1881, S. 145, sowie E. Schulze u. Bosshard, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 420. Vgl. auch Richardson und Crampton, Ueber die Anwesenheit von Allantoïn in Weizenkeimen, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 19, 1886, S. 1180.

3) Wöhler, a. a. O.

4) Meissner, a. a. O.

vermehrt, wenn man jetzt abwechselnd Sublimat und verdünnte Natronlauge hinzufügt, bis bei neutraler Reaktion kein Niederschlag mehr entsteht. Beide so gewonnenen Sublimatfällungen können das Allantoïn enthalten. Sie werden gewaschen, in Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Nach dem Abfiltrieren bei Siedehitze wird die saure Flüssigkeit stark konzentriert, worauf die Krystallisation allmählich erfolgt.

Das Allantoïn bildet große hexagonale Prismen, im unreinen Zustande aber auch Warzen und Körner, welche sich schwer in kaltem, leicht dagegen in warmem Wasser auflösen. In kaltem Alkohol löst sich das Allantoïn nicht, wohl aber, wenn man denselben erwärmt. Aether läßt es ungelöst.

Setzt man zu einer wäßrigen Lösung von Allantoïn Silbernitrat, so bleibt die Flüssigkeit klar, giebt aber sogleich einen krystallinischen Niederschlag von Allantoïn-Silber beim vorsichtigen Zusatz von verdünntem Ammoniak. Diese Silberverbindung geht im Ueberschuß des Ammoniaks sehr leicht wieder in Lösung.

Ebenso wie Silbernitrat fällt auch viel salpetersaures Quecksilberoxyd das Allantoïn als Allantoïnquecksilberoxyd, welches aber im Ueberschuß des Fällungsmittels unlöslich ist.

Nach längerem Kochen mit Fehling'scher Lösung reduziert das Allantoïn dieselbe, manchmal aber erst beim nachfolgenden Stehen der Flüssigkeit, unter Abscheidung von Kupferoxydul. Hierin verhält sich also das Allantoïn wie die Harnsäure, doch giebt es nicht die Murexidprobe.

Außer dem Allantoïn ist noch ein weiteres Oxydationsprodukt der Harnsäure im normalen Urin gefunden worden, nämlich die **Oxalursäure** ($C_3H_4N_2O_4$)[1]. Ihre Beziehungen zur Harnsäure sind folgende:

Die Harnsäure und ebenso das Xanthin zerfallen nach unserer obigen Betrachtung bei der Behandlung mit kalter konzentrierter Salpetersäure unter Aufnahme von Sauerstoff und Wasser in Alloxan (Mesoxalylharnstoff) und Harnstoff.

Kocht man dieses Alloxan mit verdünnter Salpetersäure, so wird es unter Abspaltung von Kohlensäure zum Oxalylharnstoff, der sogenannten Parabansäure, oxydiert[2]:

$$\begin{array}{l} CO-NH\diagdown \\ | \qquad\qquad \diagdown \\ CO \qquad\qquad\ \ CO + O = \\ | \qquad\qquad \diagup \\ CO-NH\diagup \end{array} \begin{array}{l} CO-NH\diagdown \\ | \qquad\qquad\ \ CO + CO_2 \\ CO-NH\diagup \end{array}$$

Alloxan Parabansäure

Die sogenannte Parabansäure nimmt in wäßriger Lösung beim vorsichtigen Erwärmen mit Ammoniak ein Molekül Wasser auf und geht in das Ammoniaksalz einer wirklichen Säure, der Oxalursäure, über:

1) E. Schunck, Proc. roy. soc., Bd. 16, 1868, S. 140. C. Neubauer, Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 7, 1868, S. 225.

2) Wöhler und Liebig, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 26, 1838, S. 285.

$$\begin{array}{l}CO-NH \\ | \\ CO-NH\end{array}\!\begin{array}{c}\searrow \\ \nearrow\end{array}\!\! CO + H_2O = \begin{array}{ll}CO & -NH \\ | & \\ COOH & NH_2\end{array}\!\!\begin{array}{c}\searrow \\ \nearrow\end{array}\!\! CO$$

Parabansäure — Oxalursäure

Kocht man endlich die ammoniakalische Flüssigkeit längere Zeit, so zerfällt die Oxalursäure unter nochmaliger Wasseraufnahme in Oxalsäure und Harnstoff.

Vermutlich ist die Oxalursäure, und zwar als Ammoniaksalz, in jedem Harn vorhanden. Doch sind ihre Mengen darin minimale, so daß es zum Nachweis dieser Säure sehr großer Harnquantitäten bedarf. Aus 100—150 l Urin gewann man nur so viel oxalursaures Ammoniak, um die charakteristischen Reaktionen anstellen zu können. Das Vorkommen der Oxalursäure im Harn besitzt daher lediglich ein theoretisches Interesse.

Zur Isolierung derselben läßt man den durch Leinwand filtrierten Harn auf wenig gekörnte Tierkohle tropfen, welche das Ammoniumoxalurat kräftig absorbiert. Das Auftropfen wird so geregelt, daß in 24 Stunden etwa 20 l Harn die Tierkohle passieren, welche sich in einer pipettenartig geformten und unten ausgezogenen Glasröhre befindet. Die Kohle wird ab und zu erneuert, gesammelt, mit destilliertem Wasser chlor- und phosphatfrei gewaschen, lufttrocken gemacht und mit Alkohol ausgekocht, bis dieser sich nicht mehr gelb färbt. Nach dem Abdunsten des Alkohols wird der rückständige Syrup mit Wasser aufgenommen, filtriert und nochmals zum Syrup abgedampft, worauf beim Stehen das oxalursaure Ammon sich krystallinisch ausscheidet. Diese Krystallisation wird erheblich befördert, wenn man den Syrup vorher dialysiert. Es bleiben dann gewisse schwer diffundierende Stoffe im Dialysator zurück, während das Ammoniumoxalurat leicht das Pergament passiert und nach dem starken Konzentrieren des Diffusats viel leichter krystallisiert. Die Krystalle werden mit Alkohol abgespült und aus heißem Wasser umkrystallisiert. Sie bilden seideglänzende, an den Enden zugespitzte Prismen, die sich zu Doppelbüscheln oder Rosetten anzuordnen pflegen.

Das oxalursaure Ammoniak ist schwer löslich in kaltem Wasser, dagegen ziemlich leicht in heißem. Setzt man zur warmen Lösung etwas Silbernitrat, so scheidet sich beim Erkalten oxalursaures Silber in seideglänzenden Nadeln aus. Das Bleioxalurat dagegen, in der Kälte gefällt, bildet bei starker Vergrößerung wohlausgebildete vierseitige Prismen.

Die freie Oxalursäure ist in Wasser fast unlöslich. Setzt man daher zu einer konzentrierten wäßrigen Lösung des Ammoniumoxalurates eine Säure, so scheidet sich die Oxalursäure als feines krystallinisches Pulver ab.

Beim Zusammenbringen von oxalursaurem Ammoniak mit Chlorcalcium in wäßrigen Lösungen bildet sich oxalursaurer Kalk, welcher sich nur aus konzentrierteren Flüssigkeiten allmählich in Krystallen absetzt. Erwärmt man dagegen die stark verdünnte, neutrale oder besser essigsaure Lösung des oxalursauren Kalkes langsam, so zersetzt er sich in Harnstoff und Calciumoxalat. Das letztere scheidet sich daher, schon ehe die Siedhitze erreicht ist, in charakteristischen mikroskopischen Oktaëdern aus.

Nahe verwandt mit der Oxalursäure ist die Oxalsäure, welche

deshalb gleich hier besprochen werden soll, wiewohl sie nicht zu den stickstoffhaltigen Harnbestandteilen gehört.

Geringe Mengen von **Oxalsäure**:

$$\begin{array}{c} COOH \\ | \\ COOH \end{array}$$

scheinen in jedem normalen Harn vorzukommen [1]), ohne daß sich über ihre Herkunft etwas Sicheres aussagen läßt. Die Menge der Oxalsäure beträgt in 24 Stunden im Mittel etwa 0,05 g [2]).

Man hat behauptet, daß diese kleinen Oxalsäuremengen des normalen Harns lediglich aus der vegetabilischen Nahrung stammten, da sich in der That in fast allen unseren pflanzlichen Nahrungsmitteln ein sehr geringer Gehalt an Oxalsäure nachweisen läßt, und weil ferner die Oxalate, wenn man sie absichtlich in den Organismus einführt, — soweit sie überhaupt zur Resorption gelangen [3]) — nur sehr unvollständig verbrannt werden [4]). Indessen ist es sicher, daß die Oxalsäure auch im Hungerzustande und bei reiner Fleischkost im Harn sich vorfindet [5]) sowie bei der darauf folgenden Zufuhr von Kohlehydraten nicht zunimmt [6]). Sie scheint demnach im Tierkörper aus Eiweißstoffen zu entstehen.

Daß die Oxalsäure, ähnlich wie die Oxalursäure, als ein Produkt der unvollständigen Oxydation der Harnsäure zu betrachten ist, liegt theoretisch nahe und ist auch behauptet worden [7]). Wiewohl nun spätere Fütterungsversuche mit Uraten hierfür keine Anhaltspunkte ergeben haben [8]), so ist doch zu bemerken, daß diese Methode aus

1) Oxalsäure wurde zuerst von Foncroy im Harn nachgewiesen. Das konstante Vorkommen derselben wurde dann von W. Kühne (Lehrbuch der physiol. Chem., 1868, S. 512) betont, ferner von Schultzen, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1868, S. 719 und von Fürbringer, Zur Oxalsäureausscheidung durch den Harn, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 18, 1876, S. 143.

2) Schultzen sowie Fürbringer, a. a. O. M. Abeles, Wiener klin. Wochenschr., 1892, No. 19 u. 20.

3) Vergl. Abeles, Ueber alimentäre Oxalurie, Wiener klin. Wochenschr., 1892, No. 19 u. 20.

4) Kobert u. Küssner, Experimentelle Wirkung der Oxalsäure, Virchow's Arch., Bd. 78, 1879, S. 209 sowie Bd. 81, 1880, S. 383. R. Koch, Die Wirkung der Oxalate, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 14, 1881, S. 153. Gaglio, Das Verhalten der Oxalsäure im Organismus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 22, 1887, S. 246.

5) Auerbach, Zur Kenntnis der Oxydationsvorgänge im Tierkörper, Virchow's Arch., Bd. 77, 1879, S. 226. Marfori, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 22, 1892, S. 72.

6) Mills, Ueber die Ausscheidung der Oxalsäure durch den Harn, Virchow's Arch., Bd. 99, 1885, S. 305.

7) Wöhler u. Frerichs, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 65, 1848, S. 340.

8) Neubauer, Ueber Oxalsäurebildung, ebendas., Bd. 99, 1856, S. 206. Fürbringer, a. a. O. Hammerbacher, Zur Physiol. der Oxalsäure, Pflüger's Arch., Bd. 33, 1883, S. 94. Salkowski, Bildung von Allantoïn aus Harnsäure im Tierkörper, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 9, 1876, S. 719.

den früher erörterten Gründen (vgl. S. 29) überhaupt nicht geeignet ist, derartige Fragen zu entscheiden.

Ist für gewöhnlich die Bildung und Ausscheidung der Oxalsäure eine sehr unbedeutende, so steigt ihre Menge ganz erheblich, bis über das Zehnfache der Norm und darüber, in gewissen pathologischen Zuständen, ohne daß sich über die Ursache dieser Oxalsäurevermehrung etwas aussagen ließe.

Man findet eine gesteigerte Oxalurie bei manchen Formen des Diabetes [1]) sowie beim Ikterus [2]). Außerdem sind bisweilen Fälle beschrieben worden, wo außer einer abnorm gesteigerten Oxalurie kaum andere bemerkenswerte Symptome vorhanden waren, so daß diese Erscheinung vielfach als eine besondere Stoffwechselerkrankung betrachtet wird [3]).

Die Oxalsäure ist infolge der gleichzeitigen Anwesenheit von Dinatriumphosphat im sauren Harn gelöst [4]), setzt sich aber aus demselben nach längerem Stehen oft als Sediment in Krystallen von Briefcouvertform ab (vgl. S. 228). Für diese Krystalle ist ihre Unlöslichkeit in Essigsäure und Löslichkeit in Salzsäure charakteristisch.

Zum Nachweis und zur Bestimmung der Oxalsäure setzt man zur 24-stündigen Harnmenge Chlorcalcium und so viel Ammoniak, daß alkalische Reaktion entsteht, worauf man die Flüssigkeit mit Essigsäure wieder schwach ansäuert. Nach eintägigem Stehen wird der aus Calciumoxalat und Harnsäure bestehende Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gehörig ausgewaschen und mit verdünnter warmer Salzsäure übergossen, welche nur das Calciumoxalat löst, die Harnsäure dagegen zurückläßt. Nach dem Auswaschen der Harnsäure mit wenig Wasser fällt man im Filtrat den oxalsauren Kalk durch Uebersättigen der sauren Flüssigkeit mit Ammoniak. Die Menge der Oxalsäure läßt sich aus dem gefundenen Calciumoxyd durch Multiplikation mit 1,607 berechnen [5]). Endlich soll bemerkt werden, daß ein reichliches Oxalatsediment noch keineswegs für eine abnorm gesteigerte Oxalsäureausscheidung beweisend ist, sondern viel häufiger von den Reaktionsverhältnissen eines Urins abhängt.

Es wurde bereits darauf hingewiesen (vgl. S. 235), daß die Harn-

---

1) Prout, Krankheiten des Magens und der Harnorgane, deutsch von Krupp, Leipzig 1843. Cantani, Die Oxalurie, deutsch von Hahn, Berlin 1880. Fürbringer, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 16, 1875, S. 516.

2) Schultzen, a. a. O. Fürbringer, a. a. O. sowie Bd. 18, 1876, S. 190.

3) Vergl. Smoler, Studien über Oxalurie, Prager Vierteljahrsschrift, Bd. 69, 1861, S. 157. Hier findet sich die ältere Litteratur. Cantani, a. a. O. Neidert, Oxalurie und nervöse Zustände, Münchener mediz. Wochenschr. 1890, S. 590. E. Haas, Ueber Oxalurie mit Beobachtungen an einem neuen Fall dieser Stoffwechselstörung, Inaug.-Diss. Bonn 1894. Hier findet sich die übrige Litteratur.

4) Neubauer, a. a. O. S. 223 sowie Arch. f. wissensch. Heilkunde, 1858, S. 1.

5) Ueber den Nachweis und die Bestimmung der Oxalsäure vergl. Neubauer in Neubauer u. Vogel's Harnanalyse, 1890, S. 126, sowie die angegebenen Arbeiten von Fürbringer, Schultzen und E. Salkowski, Ueber ein neues Verfahren zum Nachweis der Oxalsäure im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 120.

säure im Urin des Menschen und der Säuger aus den Nukleïnbasen stammt, welche beim Zerfall der Kernnukleïne des Organismus größtenteils zu dieser Säure oxydiert werden. Ein gewisser Bruchteil dieser Nukleïnbasen aber erscheint auch regelmäßig unverändert im Urin [1]), und zwar beträgt nach mehreren Bestimmungen die Menge dieser Substanzen im täglichen Harn des Menschen etwa 0,08 g, also 10 Proz. vom Gewicht der Harnsäure [2]). Erheblich höhere Zahlen für die Nukleïnbasen berechnen allerdings M. Krüger und C. Wulff [3]), nämlich 0,13 g pro die.

Das **Xanthin** ist schon vor langer Zeit im Harn des Menschen von Strecker [4]) und von Scherer [5]) gefunden worden. Ebenso läßt es sich im Urin der Säugetiere regelmäßig nachweisen [6]). Seine Tagesmenge soll beim gesunden Menschen und bei gemischter Kost 0,02—0,03 g betragen [7]).

Wie das Xanthin, so ist auch das **Hypoxanthin** [8]) und das **Guanin** [9]) aus dem normalen Urin vom Menschen und verschiedenen Säugetieren isoliert worden.

Die genannten Basen werden bei der Leukämie in gesteigerter Menge im Urin vorgefunden [10]), offenbar aus demselben Grunde, welcher bei dieser Krankheit auch die Harnsäure vermehrt erscheinen läßt. Unter diesen Umständen wird dann auch das **Adenin** im Urin nachweisbar [11]). Eine auffallende Zunahme des Xanthins konnte endlich Baginsky im nephritischen Harn von Kindern feststellen [12]).

Einmal ist das Xanthin auch als Sediment [13]) und wiederholt als Material von Harnsteinen gefunden worden.

---

1) Vergl. hierüber die Ausführungen von Stadthagen, Virchow's Arch., Bd. 109, 1887, S. 390 u. ff.

2) Vergl. W. Camerer, Die quantitative Bestimmung der Harnsäure etc., Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 153 u. Bd. 10, 1891, S. 72. E. Salkowski, Ueber die Bestimmung der Harnsäure und der Xanthinkörper, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1894, No. 30.

3) Vgl. M. Krüger u. C. Wulff, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 184.

4) Strecker, Annal. der Chem. u. Pharm., Bd. 102, 1857, S. 208; Bd. 108, 1858, S. 140 u. 151.

5) Scherer, ebendas., Bd. 107, 1858, S. 314. Vgl. ferner Neubauer, Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 7, 1868, S. 225.

6) Pecile, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 183, 1876, S. 141. Salomon, Du Bois' Arch., 1884, S. 175; Virchow's Arch., Bd. 95, 1884, S. 527; Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 413.

7) Stadthagen, a. a. O.

8) Salkowski, Virchow's Arch., Bd. 50, 1870, S. 195. Salomon, Arch. f. Anatom. u. Physiol., 1876, S. 775; Du Bois' Arch., 1882, S. 426; Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 410 u. 411.

9) Pouchet, Beiträge zur Kenntnis der Extraktivstoffe des Urins, Paris 1880. Pecile, a. a. O. Salomon, Du Bois' Arch., 1884, S. 175; Virchow's Arch., Bd. 95, 1884, S. 527.

10) Stadthagen, a. a. O. Vergl. ferner R. Kolisch u. K. v. Stejskal, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 27, 1895, Heft 5 und 6.

11) Stadthagen, a. a. O.

12) A. Baginsky, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 399—403.

13) Bence Jones, Journ. of the chem. soc., Bd. 15, 1862.

Außer den bekannten Nukleïnbasen, deren chemisches Verhalten schon früher (Teil I, S. 42 u. oben S. 32) eingehend besprochen wurde, finden sich im Harn nach den Untersuchungen von SALOMON [1]) noch äußerst geringe Mengen von zwei Methylderivaten des Xanthins, welche als **Heteroxanthin** (Methylxanthin $C_6 H_6 N_4 O_2$) und als **Paraxanthin** (Dimethylxanthin $C_7 H_8 N_4 O_2$) bezeichnet werden. Letzteres ist dem Theobromin [2]) aus der Kakaobohne und den Kolanüssen sowie dem Theophyllin [3]) aus den Theeblättern isomer. Hier soll bemerkt werden, daß im Pflanzenreiche auch ein Trimethylxanthin vorkommt, nämlich das in der Kaffeebohne und im Thee enthaltene Koffeïn (Theïn) [4]).

Das Hetero- und Paraxanthin geben nicht die Farbenreaktion des Xanthins (vgl. S. 34) beim Eindampfen mit Salpetersäure und nachfolgender Behandlung mit Alkali, dagegen sehr schön die WEIDEL'sche Probe (vgl. S. 34).

Beide Körper sind gleich dem Xanthin in kaltem Wasser sehr schwer löslich sowie unlöslich in Alkohol und in Aether. Sie zeichnen sich vor allen anderen Nukleïnbasen aus durch ihr Verhalten gegen Natronlauge. Dieselbe fällt nämlich aus einigermaßen konzentrierten Lösungen sogleich Heteroxanthin- beziehungsweise Paraxanthinnatrium als glänzende makroskopische Krystalle.

Das Paraxanthinnatrium bildet meist schmale, teils isolierte, teils in Bündeln gruppierte, oft von longitudinalen Rissen durchzogene rechtwinkelige Tafeln, während das Heteroxanthinnatrium schiefwinklige tafelförmige Prismen vorstellt, die große Neigung zur Zwillingsbildung bekunden. Diese beiden von der Lauge getrennten Natriumverbindungen sind in Wasser mit alkalischer Reaktion auflöslich. Beim Neutralisieren dieser Flüssigkeit mit Salzsäure scheiden sich die reinen Basen aus, das Paraxanthin in sechsseitigen Tafeln,

---

1) G. SALOMON, Du Bois' Arch. 1882, S. 426 sowie 1885, S. 370. Derselbe, Ueber das Paraxanthin, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 16, 1883, S. 195 sowie „Ueber Paraxanthin und Heteroxanthin", ebendas., Bd. 18, 1885, S. 3406 u. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 7, 1884, Supplementheft S. 63—80. Hier finden sich Abbildungen der betreffenden Krystalle und ebenso in Virchow's Arch., Bd. 125, 1891, S. 556 (Ueber ein verbessertes Verfahren zur Unterscheidung der Xanthinkörper im Harn). Derselbe, Ueber das Vorkommen von Heteroxanthin im Hundeharn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 412 u. Bd. 15, 1891, S. 319. Das Heteroxanthin ist übrigens schon früher von L. THUDICHUM aus menschlichem Harn isoliert worden. Vgl. Ann. of chemical medic., London 1879, I, p. 160.

2) Vergl. namentlich E. FISCHER, Ueber die Umwandelung des Xanthins in Theobromin und Koffeïn, Ann. der Chem. u. Pharm., Bd. 215, 1882, S. 253—320. Ferner: MALY und ANDREASCH, Studien über Koffeïn und Theobromin, Monatsh. f. Chem., Bd. 3, 1882, S. 92—110. E. SCHMIDT und PRESSLER, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 217, 1883, S. 281 u. 287.

3) A. KOSSEL, Ueber das Theophyllin, einen neuen Bestandteil des Thees, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 298.

4) Vgl. namentl. E. FISCHER a. a. O. E. FISCHER und REESE, Ueber Koffeïn, Xanthin und Guanin, Annal. d. Chem. und Pharm., Bd. 221, 1883, S. 336. E. SCHMIDT u. SCHILLING, ebendas., Bd. 228, 1885, S. 141. KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 305.

welche oft zu Büscheln oder Rosetten angeordnet sind, das Heteroxanthin dagegen amorph oder in krystallinischen Knollen. Aus der salzsauren Lösung beider Basen krystallisiert nur das Heteroxanthin mit Leichtigkeit in makroskopischen, durch Wasser zersetzlichen Büscheln.

Wie alle Nukleïnbasen, werden das Para- und Heteroxanthin durch ammoniakalische Silberlösung gefällt. Das Paraxanthin- und Heteroxanthinsilber sind in heißer Salpetersäure löslich, aus welcher sich beim Stehen salpetersaures Heteroxanthinsilber in gut ausgebildeten Tafeln oder Prismen, beziehungsweise salpetersaures Paraxanthinsilber in makroskopischen seidenglänzenden Krystallbüscheln absetzen.

Ferner werden die beiden substituierten Xanthine durch Phosphorwolframsäure, Kupferacetat, basisches Bleiacetat und Ammoniak, Quecksilberchlorid sowie durch Platinchlorid gefällt. Pikrinsäure bildet nur mit Paraxanthin in salzsaurer Lösung eine gelbe krystallisierende Verbindung, mit Heteroxanthin nicht.

Um die Nukleïnbasen sowie das Paraxanthin und Heteroxanthin in einigermaßen erheblicher Menge aus dem Harn abzuscheiden, muß man sehr große Mengen davon verwenden, welche in einzelnen Portionen von je 50 l zu verarbeiten sind [1]).

Der Urin wird zu diesem Behufe mit Ammoniak versetzt, von den Erdphosphaten nach 24 Stunden abfiltriert, das Filtrat mit salpetersaurem Silber gefällt, der flockige Niederschlag durch Dekantieren gewaschen, mit Schwefelwasserstoff zerlegt und das Filtrat vom ausgeschiedenen Schwefelsilber über freiem Feuer eingedampft. Die vereinigte Ausbeute von 10 Einzeldarstellungen, entsprechend 500 l Harn, wird durch fortgesetztes Einengen auf ein Volumen von 2 l gebracht, wobei sich die Harnsäure in Form von Uraten fast vollständig ausscheidet. Das Filtrat wird stark ammoniakalisch gemacht, von ausgeschiedenen Phosphatresten abfiltriert, abermals mit Silbernitrat gefällt, der sorgfältig gewaschene Niederschlag unter Zusatz von etwas Harnstoff, der jede Spur etwa vorhandener salpetriger Säure entfernt [2]), in möglichst wenig heißer Salpetersäure von 1,1 spec. Gewicht gelöst und die heiße Lösung filtriert. Letztere scheidet beim Abkühlen Hypoxanthin und Guanin sowie etwa vorhandenes Adenin als Silberverbindungen aus, während Xanthin-, Paraxanthin- und Heteroxanthinsilbernitrat in Lösung bleiben, um sich beim Uebersättigen der sauren Flüssigkeit mit Ammoniak ebenfalls als Silberverbindungen abzuscheiden.

Nach Zerlegung der beiden Silberniederschläge durch Schwefelwasserstoff und Entfernung des Schwefelsilbers durch Filtration befinden sich die beiden Gruppen der freien Basen in wäßriger Lösung, aus welcher das Xanthin und seine Methylderivate durch fraktionierte

---

1) Vergl. hierüber die vorher citierten Arbeiten von SALOMON, besonders „Untersuchungen über die Xanthinkörper des Harns", Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 410 sowie Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 7, 1884, Suppl. S. 67. Eine eingehende Anleitung geben ferner HOPPE-SEYLER und THIERFELDER, Physiologisch-chemische Analyse, 1893, S. 119. Vergl. auch die Erfahrungen von P. BALKE, Zur Kenntnis der Xanthinkörper, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 47, 1893, S. 543 u. 544.

2) Vergl. deren Einwirkung auf Adenin und Guanin T. I, S. 42.

Krystallisation, die drei übrigen Basen nach den früher (vgl. S. 32 ff.) angegebenen Grundsätzen getrennt werden können.

Zur Bestimmung der Nukleïnbasen kann man dieselben samt der Harnsäure nach M. Krüger [1]) aus 100 ccm des siedend heißen Urins mittelst Kupfersulfatlösung und Natriumbisulfit fällen, indem man zugleich Bariumchlorid hinzufügt, um das Absitzen und die Filtration des Niederschlages zu erleichtern. Nach dem Auswaschen des letzteren ergiebt die nach Kjeldahl vorgenommene Stickstoff-Bestimmung die Menge des Stickstoffs, welcher in der Harnsäure und den Nukleïnbasen zusammen enthalten ist. Ermittelt man ferner nach der Methode von Ludwig-Salkowski den Harnsäurestickstoff, so ergiebt die Differenz zwischen beiden Bestimmungen den Nukleïnbasenstickstoff.

Ueber die chemische Stellung des **Kreatinins** ($C_4H_7N_3O$) ist schon berichtet worden (vergl. S. 26). Es ist das Anhydrid des Kreatins, das in den Muskeln aller Wirbeltiere zum Teil in auffallender Menge sich vorfindet, während das Kreatinin wenigstens im Säugetiermuskel höchstens in unwesentlichen Quantitäten vorhanden ist.

Dagegen findet sich das Kreatinin in bemerkenswerten Mengen konstant im Harn aller Säuger, aus welchem es zuerst von Liebig [2]) dargestellt wurde. Das Kreatin dagegen ist im Urin mit Sicherheit nicht nachgewiesen [3]).

Im Mittel wird vom erwachsenen Mann bei gemischter Kost innerhalb 24 Stunden etwa 1 g Kreatinin ausgeschieden.

Mit Hilfe der Weyl'schen Reaktion (vergl. S. 27) kann man das Kreatinin direkt in jedem Urin nachweisen. Auch die von Jaffé angegebene Rotfärbung, welche beim Zusammentreffen von Kreatinin, wäßriger Pikrinsäure und Natronlauge entsteht (vgl. S. 27), kann zu seinem direkten Nachweis im Urin verwendet werden.

Von den Reaktionen des Kreatinins ist ferner für die Harnuntersuchung wichtig seine reduzierende Eigenschaft gegenüber einer erhitzten alkalischen Kupferoxydlösung. Doch bleibt das hierbei gebildete Kupferoxydul regelmäßig in der Flüssigkeit gelöst, ohne daß seine Abscheidung erfolgt.

Zur Darstellung des Kreatinins aus dem Urin [4]) wird derselbe (etwa 300 ccm) zur Entfernung der Phosphorsäure mit Kalkmilch alkalisch gemacht, und so lange Calciumchlorid hinzugefügt, als noch

---

1) Vergl. S. 33 sowie M. Krüger u. C. Wulff, Ueber eine Methode zur quantitativen Bestimmung der sog. Xanthinkörper im Harne, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 176.

2) Liebig, Chemische Untersuchung über das Fleisch, Heidelberg 1847. Ferner: Annal. der Chem. u. Pharm., Bd. 108, 1858, S. 355. C. Voit, Zeitschr. f. Biol., Bd. 4, 1868, S. 93. R. Maly, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 159, 1871, S. 279.

3) K. B. Hoffmann (Virchow's Arch., Bd. 48, 1869, S. 358) leugnet das Auftreten des Kreatins neben Kreatinin im Harn, während nach Voit bei alkalischer Reaktion des Urins auch Kreatin in ihm vorkommt. Vgl. C. Voit, Zeitschr. f. Biol., Bd. 4, 1868, S. 115.

4) Vgl. Neubauer, Annal. der Chem. u. Pharm., Bd. 119, 1861, S. 39. Bei einer quantitativen Bestimmung des Kreatinins sind die von Salkowski gegebenen Vorschriften zu beachten. Vergl. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 119.

ein Niederschlag entsteht. Das Filtrat, ganz schwach mit Essigsäure angesäuert, wird auf dem Wasserbade bis zur Syrupkonsistenz eingedampft, noch warm mit dem 3—4 fachen Volumen absoluten Alkohols durchgerührt und einen Tag stehen gelassen. Nach der Entfernung der ausgeschiedenen Salze durch Filtration giebt man zur alkoholischen Flüssigkeit zunächst ein wenig gelöstes Natriumacetat und dann eine konzentrierte alkoholische Chlorzinklösung (ca. 20 Tropf.). Nach etwa 2 Tagen hat sich alles Kreatinin als Kreatininchlorzink in seinen charakteristischen Krystalldrusen (vergl. S. 27) abgeschieden. Dieselben werden auf ein Filter gespült und mit absolutem Alkohol gewaschen, in welchem das Kreatininchlorzink fast unlöslich ist.

Dagegen nimmt siedendes Wasser nach längerem Kochen beträchtliche Mengen von Kreatininchlorzink auf, und auch beim Erkalten der Flüssigkeit bleiben dann genügende Mengen der Substanz in Lösung, um direkt die Weyl'sche Farbenreaktion zu geben.

Um aus dem Kreatininchlorzink das Kreatinin selbst zu erhalten, wird das erstere in möglichst wenig heißem Wasser gelöst und etwa 10 Minuten mit gründlich ausgewaschenem Bleioxydhydrat gekocht, wobei sich neben Kreatinin unlösliches Zinkoxyd und Bleioxychlorid bildet. Nach dem Abfiltrieren wird die wäßrige Lösung zur Trockne gedampft und der Rückstand mit kaltem absoluten Alkohol ausgezogen, welcher nur das Kreatinin aufnimmt, während das aus demselben beim Kochen in geringer Menge entstandene (vergl. S. 27) Kreatin ungelöst zurückbleibt.

Eine andere Methode der Kreatinindarstellung ist von Maly [1]) angegeben worden. Nach diesem Verfahren wird der Harn auf $^1/_3$ bis $^1/_4$ seines Volumens eingedampft, von den ausgeschiedenen Salzen abfiltriert, durch genügenden Zusatz von neutralem Bleiacetat eine Reihe störender Substanzen entfernt, das überschüssige Blei durch Schwefelwasserstoff abgeschieden und das Kreatinin aus dem mit Soda neutralisierten Filtrat durch Sublimat gefällt. Der Niederschlag wird in Wasser suspendiert, mit Schwefelwasserstoff zerlegt, das saure Filtrat mit Tierkohle entfärbt und zur Krystallisation eingedampft. Durch Umkrystallisieren aus starkem Alkohol erhält man schließlich glänzende Prismen von salzsaurem Kreatinin. Giebt man zu denselben in wäßriger Lösung Bleioxydhydrat, so erfolgt schon in der Kälte [2]) eine Umsetzung in Kreatinin und Chlorblei, und man erhält nach dem Eindampfen beim Ausziehen mit absolutem Alkohol ganz vorwiegend oder allein Kreatinin, ohne daß wesentliche Mengen desselben in Kreatin übergehen.

Giebt man zu einem durch Kalkmilch von der Phosphorsäure befreiten weingeistigen Harnauszug nach dem Ansäuern mittels Essigsäure alkoholische Sublimatlösung, so wird das gesamte Kreatinin als Quecksilberverbindung gefällt. Da sich andere Substanzen dem Niederschlag nicht beimischen, soll sich derselbe zu einer quantitativen Bestimmung des Kreatinins eignen [3]).

Was über die physiologische Bedeutung des Kreatinins im Harn,

---

1) R. Maly, Annal. d. Chem. und Pharm., Bd. 159, 1871, S. 279.

2) Johnson, Proc. Roy. Soc., Bd. 42, 1887, S. 365.

3) Vgl. R. Kolisch, Eine neue Methode der Kreatininbestimmung im Harn, Centralbl. f. innere Medizin, 1895, No. 11.

namentlich über seine Beziehungen zum Kreatin der Muskeln bekannt ist, wurde schon oben (vgl. S. 28 u. 29) mitgeteilt.

Ueber die aromatischen Verbindungen des Harns ist bereits früher ausführlich berichtet worden (vgl. Teil I, S. 207—215). Sie entstehen bei weitem zum größten Teil durch die bakterielle Zersetzung von Eiweißstoffen oder deren Verdauungsprodukten im Darm und durchwandern entweder, wie die aromatischen Oxysäuren, direkt den Organismus, oder werden vorher in der Leber durch die Vereinigung mit Schwefelsäure zu esterartigen Verbindungen entgiftet.

Indessen brauchen nicht sämtliche aromatische Verbindungen des Urins der Eiweißfäulnis im Darm zu entstammen. Gewisse vegetabilische Nahrungsmittel enthalten nämlich reichlich Benzolderivate, welche im Darm, beziehungsweise nach ihrer Resorption bestimmte Umformungen erfahren und dann dieselben Verbindungen liefern, welche wir als aromatische Harnbestandteile bereits kennen gelernt haben [1]). Hieraus erklärt sich wenigstens zum Teil der besondere Reichtum des Herbivorenharns an aromatischen Substanzen, denn in den Gräsern und Blättern sind Benzolderivate, wie namentlich Protokatechusäure und Gerbsäure, reichlich vorhanden. Zum anderen Teil kommt für diese Erscheinung allerdings auch die verschiedene Länge des Darms dieser Tiere in Betracht, in welchem die nicht resorbierte Nahrung viel länger als bei den Karnivoren verweilt und aus welchem daher auch mehr Eiweiß-Fäulnisprodukte zur Aufsaugung gelangen können. Uebrigens nehmen auch beim Menschen nach reichlichem Genuß von gewissen Früchten und Beeren die aromatischen Verbindungen im Urin ganz erheblich zu.

Die aromatischen Oxysäuren sind die **Para-oxyphenylpropionsäure** (Hydroparakumarsäure)

$$C_6H_4{<}^{OH}_{CH_2 - CH_2 - COOH},$$

welche durch Abspaltung von Ammoniak aus dem bei der Eiweißfäulnis auftretenden Tyrosin entsteht, sowie die durch Oxydation aus ihr hervorgehende **Para-oxyphenylessigsäure**

$$C_6H_4{<}^{OH}_{CH_2 - COOH}.$$

Bei weitem der größte Teil dieser beiden Säuren ist in der Form von einfachen Salzen im Harn enthalten, während ein viel kleinerer Bruchteil als esterschwefelsaure Verbindungen sich darin vorfindet.

Die Menge der aromatischen Oxysäuren im menschlichen Harn ist gering, sie beträgt etwa nur 0,02 g im Liter [2]). Auch in allen darauf untersuchten Tierharnen sind diese Substanzen in kleinen Mengen nachgewiesen worden. Man kann ihre Quantität aber bedeutend steigern, wenn man an Hunde oder Kaninchen Tyrosin verfüttert. Hiernach wurde im Kaninchenharn das Vierzehnfache des

1) Vgl. C. Preusse, Ueber die Entstehung des Brenzkatechins im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 329.

2) E. Baumann, Aromatische Oxysäuren, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 308.

normalen Gehaltes an aromatischen Oxysäuren gefunden [1]). Von besonderem Interesse war ferner das unter diesen Umständen beobachtete Auftreten einer neuen aromatischen Oxysäure im Harn dieser Tiere, welche sich als als **Para-oxyphenyl-milchsäure** (Oxyhydroparakumarsäure)

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH\\CH_2-CH.OH-COOH\end{matrix}\right.$$

erwies, deren nahe Beziehungen zu den beiden schon genannten Oxysäuren ohne weiteres ersichtlich sind. Da die neue Säure erst auftritt, wenn man den Darm mit Tyrosin überschwemmt, ist es erklärlich, daß sie im normalen Harn fehlt.

Bei Sektionen von Leichen an Phosphorvergiftung sowie an akuter gelber Leberatrophie Gestorbener sind als Produkte eines pathologischen Gewebszerfalls Leucin und Tyrosin namentlich reichlich in der Leber zu finden, von wo diese Substanzen bei besonders schweren Fällen auch in den Harn gelangen. In den minder akut verlaufenden Krankheitsfällen dagegen scheint das Tyrosin vor seiner Ausscheidung eine mehr oder weniger vollständige Umwandelung in aromatische Oxysäuren zu erfahren, welche hiernach in erheblich vermehrter Menge im Harn auftreten [2]). Unter diesen Umständen ist in mehreren Fällen von akuter Leberatrophie zuerst von Schultzen und Riess [3]) neben Tyrosin und Leucin auch die der Para-oxyphenylmilchsäure homologe **Para-oxyphenyl-glykolsäure** (Oxymandelsäure)

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH\\CH.OH-COOH\end{matrix}\right.$$

im Harn gefunden worden.

Zum Nachweis der aromatischen Oxysäuren im Harn [4]) werden etwa 100 ccm mit Salzsäure stark angesäuert und in einem mit Kühlvorrichtung verbundenen Kolben so lange gekocht, bis das Destillat durch den negativen Ausfall der Millon'schen Reaktion sich frei von Phenolen erweist. Nach dem Erkalten schüttelt man den sauren Rückstand dreimal mit Aether aus, indem man dabei auftretende Emulsionen durch Zugeben von etwas Alkohol trennt. Die ver-

---

1) H. Blendermann, Beiträge zur Kenntnis der Bildung und Zersetzung des Tyrosins im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 252.

2) E. Baumann, Beiträge zur Kenntnis der aromatischen Substanzen des Tierkörpers, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 311, sowie Blendermann, a. a. O. S. 244.

3) Schultzen und Riess, Ueber akute Phosphorvergiftung und akute Leberatrophie, Charité-Annalen, Bd. 15, 1869, S. 1. F. Röhmann, Chemische Untersuchung von Harn und Leber bei einem Fall von akuter Leberatrophie, Berliner klin. Wochenschrift, 1888, Nr. 43, Sep. S. 4. Daß die Oxymandelsäure auch nach Phosphorvergiftung im Harn vorkommt, scheint aus einer Abhandlung von E. Baumann, Ueber den Nachweis und die Darstellung von Oxysäuren aus dem Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 192, hervorzugehen.

4) E. Baumann, Aromatische Oxysäuren, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 311. Hier finden sich auch die älteren Angaben über das chemische Verhalten dieser Säuren.

einigten Aetherauszüge werden sodann mit einer schwachen Sodalösung geschüttelt, von welcher die aromatischen Oxysäuren aufgenommen werden, während der Rest der Phenole im Aether verbleibt. Die vom letzteren getrennte alkalische Lösung wird endlich schwach mit Schwefelsäure angesäuert, worauf aus der Flüssigkeit die Oxysäuren nunmehr frei von Phenolen mittels Aether ausgezogen werden, welchen man jetzt auf dem erwärmten Wasserbade verdunsten läßt. Der Rückstand, in wenig Wasser aufgenommen, giebt mit Leichtigkeit die MILLON'sche Reaktion. Die Unterschiede in der eintretenden Rotfärbung lassen sich zur annähernden Schätzung des Gehaltes verschiedener Lösungen von aromatischen Oxysäuren benutzen. Man stellt zu diesem Zwecke die in Rede stehenden Säuren aus 20 ccm Harn dar.

Zur Reindarstellung und Isolierung der verschiedenen Oxysäuren aus dem normalen Harn bedarf es davon sehr großer Mengen. Aus 240 l menschlichen Harns gewann BAUMANN [1]) nur etwa 4 g der unreinen Säuren. Verarbeitet werden Portionen von je 30 l, welche zu diesem Zwecke zunächst zu einem dünnen Syrup einzudampfen sind. Letzterer wird nach dem Ansäuern mit Essigsäure wiederholt mit Aether extrahiert. Nach dem Abdestillieren desselben hinterbleibt ein braunes Oel, welches zur Vertreibung der Essigsäure auf dem Wasserbade erwärmt und dann in Wasser aufgenommen wird. Die wäßrige Lösung wird zunächst mit neutralem Bleiacetat und nach der Entfernung des entstandenen Niederschlages mit basischem Bleiacetat gefällt. Dieser zweite Niederschlag enthält die Bleiverbindungen der aromatischen Oxysäuren. Nach der Zerlegung durch Schwefelwasserstoff werden dem sauren Filtrat die aromatischen Säuren durch Schütteln mit Aether entzogen. Letzteren läßt man abdunsten, preßt die im Rückstande bleibenden Oxysäuren zwischen Fließpapier ab, krystallisiert sie aus wenig Wasser um, worauf sie nach dem Absaugen der Flüssigkeit getrocknet werden. Die Trennung der einzelnen Säuren von einander geschieht durch fraktionierte Krystallisation aus Benzol, in welchem sich die Oxymandelsäure (Schmp. 167 bis 168) nicht löst. Die Para-oxyphenylessigsäure (Schmp. 148) krystallisiert beim Abkühlen des heißen Benzols heraus, während sich die Paraoxyphenylpropionsäure (Schmp. 125) beim Abdunsten des Benzols in monoklinen Prismen ausscheidet.

Von Phenolen finden sich nach dem früher Mitgeteilten (vgl. T. I, S. 208 u. 214 im Harn das **Parakresol**:

$$C_6H_4\langle{}^{OH\ 1.}_{CH_3\ 4.}\text{,}$$

das aus ihm durch Oxydation entstehende einfache **Phenol** $C_6H_5 . OH$ und zwei aus dem letzteren durch weitere Verbrennung hervorgehende Dioxybenzole, nämlich das **Brenzkatechin** $C_6H_4{}^{OH\,1.}_{OH\,2.}$ und das **Hydrochinon** $C_6H_4{}^{OH\,1.}_{OH\,4.}$, sämtlich als ätherschwefelsaure Salze oder an Glykoronsäure gebunden, vgl. T. I, S. 212—214 [2]). Der Nachweis von dem regel-

1) E. BAUMANN, a. a. O. S. 308.

2) Ueber die künstliche Darstellung der Aetherschwefelsäuren der

mäßigen Vorkommen phenolartiger Substanzen im Harn wurde zuerst von STÄDELER[1]) geliefert.

Daß die Ernährungsverhältnisse und gewisse pathologische Zustände wie Darmstauung und Phosphorvergiftung die Quantität der im Harn auftretenden Phenole, wie der aromatischen Verbindungen überhaupt, erheblich beeinflussen, ist schon berichtet worden (vgl. auch T. I, S. 214).

Unter allen Umständen und bei allen Tieren herrscht im Harn das Parakresol vor[2]), während das einfache Phenol, das Brenzkatechin und das Hydrochinon daselbst in viel geringeren Mengen vertreten sind. Im menschlichen Urin beträgt das tägliche Quantum an Parakresol und Phenol zusammen, und zwar bei gemischter Kost, etwa nur 0,03 g[3]). Hier soll bemerkt werden, daß neben den genannten Phenolen auch äußerst minimale Mengen von Ortho- und Metakresol, aus aromatischen Verbindungen der Pflanzennahrung stammend, im Pferdeharn, aber auch im menschlichen Urin aufgefunden sind[4]).

Der Nachweis und die getrennte Darstellung der verschiedenen Phenole aus dem Harn beruht auf der Zersetzbarkeit der aromatischen Aetherschwefelsäuren durch Kochen ihrer wässerigen Lösungen mit verdünnten Mineralsäuren und auf dem Umstande, daß die einwertigen Phenole (Phenol und Parakresol) mit Wasserdämpfen flüchtig sind, während die mehrwertigen (Brenzkatechin und Hydrochinon) bei der Destillation im Rückstande bleiben[5]).

Zum Nachweis der Phenole werden etwa $^3/_4$ l Harn mit 60 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt, und hiervon aus einem Kolben mit Kühlvorrichtung etwa der vierte Teil abdestilliert. Das Destillat enthält dann das Phenol und Parakresol und zwar am reichlichsten in den zuerst übergehenden Anteilen, welche deshalb besonders aufzufangen sind. Will man die Phenole wasserfrei erhalten, so kann man sie aus der wässerigen Lösung durch Aether ausschütteln und letzteren abdestillieren.

Die Gegenwart von einwertigen Phenolen im wässerigen Destillat läßt sich durch die Rotfärbung der Flüssigkeit beim Kochen mit MILLON's Reagens sowie durch die schnelle oder allmähliche Abscheidung von krystallinischem Tribromphenol $C_6H_2Br_3 . OH$ erweisen, wenn man starkes Bromwasser hinzugiebt. Doch setzt letztere

---

Phenole vgl. E. BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 335—349.

1) STÄDELER, Annal. d. Chem. und Pharm., Bd. 77, 1851, S. 17.

2) L. BRIEGER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 207. E. BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 187.

3) Ueber die quantitative Bestimmung der Phenole im Harn vgl. A. KOSSLER und E. PENNY, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 117. Hier findet sich die übrige Litteratur besprochen.

4) C. PREUSSE, Ueber das Vorkommen isomerer Kresolschwefelsäuren im Pferdeharn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 355. BAUMANN, a. a. O., sowie BRIEGER a. a. O.

5) Vgl. L. BRIEGER, Ueber die flüchtigen Phenole, deren Aetherschwefelsäuren im menschlichen Urin vorkommen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 204 sowie besonders: E. BAUMANN, Ueber den Nachweis und die Darstellung von Phenolen aus dem Harn, ebendas., Bd. 6, 1882, S. 183.

Reaktion schon etwas größere Mengen voraus. Der normale menschliche Harn giebt indessen meist beide Reaktionen. Endlich kann man auch versuchen, ob beim tropfenweisen Zusatz von sehr verdünntem Eisenchlorid eine blauviolette Färbung eintritt.

Um das Phenol und Parakresol voneinander zu trennen, müssen sehr große Harnmengen (mehrere hundert Liter) darauf verarbeitet werden. BRIEGER vollbrachte diese Scheidung durch fraktionelle Destillation des in der eben geschilderten Weise gewonnenen Phenolgemisches. BAUMANN benutzte außerdem zu dieser Trennung auch die Eigenschaft des parakresolsulfosauren Baryts, in Barytwasser unlöslich zu sein, während das Barytsalz der Phenolsulfosäure sich darin löst.

Der bei der Destillation im Kolben gebliebene saure Rückstand des Harns, von welchem zweckmäßig noch $^2/_3$ in einer Schale auf dem Wasserbade abgedampft werden, dient zur Darstellung und zum Nachweis des Brenzkatechins und des Hydrochinons. Letztere werden nach dem Erkalten der Flüssigkeit mit dem gleichen Volumen Aether ausgeschüttelt. Man läßt dann die wäßrige Lösung ablaufen, gießt verdünnte Sodalösung in den Scheidetrichter und entfernt durch nochmaliges vorsichtiges Umschütteln die vorhandene Säure. Weiter wird die abgehobene ätherische Lösung der Phenole verdunstet und der Rückstand mit möglichst wenig Wasser aufgenommen.

Zum Nachweis des Brenzkatechins versetzt man eine Probe tropfenweise mit verdünnter Eisenchloridlösung. Es entsteht eine Grünfärbung, welche nach Zusatz von wenig Weinsäure und Ammoniak einer Violettfärbung Platz macht. Ferner läßt sich die Gegenwart von Dioxybenzolen durch die Eigenschaft der Flüssigkeit, ammoniakalische Silberlösung sowie FEHLING'sche Lösung zu reduzieren, feststellen.

Will man auch das Hydrochinon nachweisen, so wird die wässerige Lösung der beiden Phenole mit genau so viel Bleiacetat versetzt, als zur Fällung erforderlich ist. Der Niederschlag enthält das Brenzkatechin, welches nach der Verteilung der Bleifällung in Wasser, ihrer Zerlegung mittels Schwefelsäure und Verdunsten des ätherischen Auszuges in schwachgefärbten Prismen (Schmp. 102) rein zurückbleibt. Im bleihaltigen Filtrat findet sich das Hydrochinon, welches daraus nach dem Ansäuern mittels Aethers ausgeschüttelt werden kann. Es krystallisiert in rhombischen, bei 169° C schmelzenden Säulen oder Tafeln.

Versetzt man die wäßrige Lösung des Hydrochinons mit Eisenchlorid und erwärmt, so entsteht aus ihm durch Oxydation Chinon ($C_6H_4O_2$), welches sich durch seinen penetranten Geruch selbst in Spuren verrät. Ferner bildet sich beim Erhitzen von trockenem Hydrochinon im Glührohre ein stellenweise indigblau gefärbtes Sublimat[1]).

Kommt es darauf an, nicht die freien Phenole, sondern die im Harn vorhandenen Phenylschwefelsäuren als solche zu isolieren, so wird der Urin in großen Mengen zum Syrup eingedampft, mit viel Alkohol extrahiert, und das Filtrat in der Kälte mit alkoholischer Oxalsäure versetzt, solange noch ein Niederschlag von oxalsaurem Harnstoff und von

1) BAUMANN und PREUSSE, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 157.

Calciumoxalat entsteht. Nach 10 Minuten wird filtriert. Die nunmehr freie Phenylschwefelsäuren enthaltende Lösung wird mit Kalilauge bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt und stark eingedampft, worauf in der Kälte das Gemisch der phenylätherschwefelsauren Kalisalze auskrystallisiert [1]).

Zum Nachweis und zur Darstellung der genannten Phenole eignet sich bei weitem am besten der Pferdeharn, welcher namentlich auch stets etwas mehr Brenzkatechin enthält als der menschliche Urin. Das Hydrochinon dagegen findet sich im normalen Pferdeharn nur in Spuren [2]). Indessen zeigt sich letzteres im Urin des Menschen und aller Tiere in recht erheblicher Menge neben viel Brenzkatechin [3]) nach dem Eingeben von Benzol, Phenol oder phenolsulfosauren Salzen [4]). Bei der Gegenwart von Hydrochinon, weniger ausgeprägt bei der von Brenzkatechin, dunkeln die betreffenden Harne, wenn sie alkalisch sind, von der Oberfläche [5]) her (Karbolharne), weil beide Dioxybenzole unter diesen Umständen kräftig Sauerstoff absorbieren und in braune, nicht näher untersuchte Verbindungen übergehen.

Das bei der Eiweißfäulnis im Darm sich bildende Indol und Skatol (vgl. Teil I, S. 208 u. 209) gehen nach ihrer Resorption in

Indoxyl $C_6H_4\langle{}^{C.OH=CH}_{NH\text{———}}$ und Skatoxyl $C_6H_4\langle{}^{C.CH_2.OH=CH}_{NH\text{————}}$

über, welche gleich den Phenolen als Kalisalze gepaarter Aetherschwefelsäuren im Harn erscheinen (vgl. Teil I, S. 212). Von ihnen ist namentlich das Kalisalz der **Indoxylschwefelsäure**

$$C_6H_4\langle{}^{C(O.SO_3H)=CH}_{NH\text{————}}$$

als „H a r n i n d i k a n" bekannt.

Zum Nachweis desselben versetzt man eine Harnprobe in der Kälte mit dem gleichen Volumen konzentrierter Salzsäure, wodurch eine Spaltung der Indoxylschwefelsäure in ihre Komponenten bewirkt wird. Giebt man nunmehr als Oxydationsmittel einige Tropfen Chlorkalklösung zur sauren Flüssigkeit, so bildet sich aus dem Indoxyl Indigblau, welches den Harn grünlich bis blauviolett färbt und nach

---

1) Vgl. hierüber E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1879, S. 335, sowie L. Brieger, Zur Darstellung der Aetherschwefelsäure aus dem Urin, ebendas., Bd. 8, 1884, S. 311.

2) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 189.

3) Vgl. Baumann u. Preusse, ebendas., Bd. 3, 1879, S. 157. Brieger, Du Bois' Arch., 1879, S. 67. Nencki u. Giacosa, Ueber die Oxydation der aromatischen Kohlenwasserstoffe im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 336. Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 14, 1881, S. 306.

4) L. Brieger, Zur Kenntnis des physiologischen Verhaltens des Brenzkatechin und Hydrochinon und ihrer Entstehung im Tierkörper, Du Bois' Arch., 1879, Suppl. S. 67. Baumann und Preusse, Ueber die dunkle Farbe des Karbolharns, ebendas., 1879, S. 245, und besonders Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd 6, 1882, S. 190.

5) Ebstein u. Müller, Brenzkatechin im Harn eines Kindes, Virchow's Arch., Bd. 62, 1875, S. 554. Vgl. auch Fürbringer, Berl. klin. Wochenschrift, 1875, No. 24 u. 28, sowie Fleischer, ebendas., No. 39 u. 40.

dem Ausschütteln mit etwas Chloroform in schön blauer Lösung am Boden erscheint [1]).

Indessen bietet diese Indikanprobe doch gewisse Schwierigkeiten, weil schon ein geringer Ueberschuß der angewandten Chlorkalklösung genügt, um den anfangs gebildeten Indigo weiter zu oxydieren. Sicherer gelingt der Nachweis des Harnindikans, wenn man die Oxydation des Indoxyls durch Eisenoxydsalze bewerkstelligt, welche auf den einmal gebildeten Indigo nicht weiter einwirken [2]).

Zu diesem Zweck setzt man zu einer Harnprobe so lange Bleiacetat, als noch ein Niederschlag entsteht, giebt zum Filtrat das gleiche Volumen einer konzentrierten eisenchloridhaltigen Salzsäure (0,5 ccm konzentriertes Eisenchlorid auf 200 ccm Salzsäure), schüttelt einige Minuten und nimmt endlich den gebildeten Indigo in etwas Chloroform auf [3]).

Die Bildung des Indigblaus aus dem Indoxyl erfolgt offenbar nach der Gleichung

$$2\,C_6H_4\langle{}^{C.OH=CH}_{NH\text{———}} + O_2 = C_6H_4\langle{}^{CO}_{NH}\rangle C = C\langle{}^{CO}_{NH}\rangle C_6H_4 + 2\,H_2O$$

Indoxyl — Indigo

Das Harnindikan findet sich unseren früheren Bemerkungen entsprechend besonders reichlich im Harn der Pflanzenfresser, namentlich des Pferdes. Aus einem Liter Pferdeharn vermochte Jaffé [4]) im Mittel 0,152 g Indigo zu gewinnen. Beim gesunden Menschen scheint die Menge der Indoxylschwefelsäure erheblichen individuellen Schwankungen zu unterliegen. Im Durchschnitt lassen sich aus dem menschlichen Urin nur etwa 0,0066 g Indigo pro Liter darstellen. Daß aber diese Quantität bei allen pathologischen Zuständen, die von einer gesteigerten Eiweißfäulnis im Darm begleitet sind, erheblich zunehmen kann, wurde wiederholt angedeutet (vgl. besonders Teil I, S. 215).

Will man die Indoxylschwefelsäure als solche aus dem Harn darstellen, so kann man die Ausbeute ganz erheblich vermehren, wenn man den Urin von Hunden darauf verarbeitet, welchen vorher Indol mit der Nahrung verabreicht wurde [5]). Letzteres ist indessen ein nur schwer zu beschaffendes Material. Viel praktischer verwendet man daher zu demselben Zweck nach dem Vorschlage von G. Hoppe-

---

1) M. Jaffé, Ueber den Nachweis und die quantitative Bestimmung des Indikans im Harn, Pflüger's Arch., Bd. 3, 1870, S. 452.

2) Baumann u. Brieger, Ueber Indoxylschwefelsäure, das Indikan des Harns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 258.

3) F. Obermayer, Ueber eine Modifikation der Jaffé'schen Indikanprobe, Wiener klin. Wochenschr., 1890, S. 176.

4) Vgl. Jaffé, Pflüger's Arch., Bd. 3, 1870, S. 469. Im 24-stündigen Harn von Hunden fand Salkowski nach einigen Hungertagen 0,005 g Indigo, nach reichlicher Fleischnahrung dagegen 0,017 g (Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 9, 1876, S. 138).

5) Baumann und Brieger, Ueber Indoxylschwefelsäure, das Indikan des Harns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 255 ff.

Seyler [1]) die nach den Untersuchungen von Baeyer [2]) mit dem Indoxyl in naher Beziehung stehende technisch verwertete und daher käufliche Orthonitrophenylpropiolsäure

$$C_6H_4\begin{matrix}\diagup C\equiv COOH \\ \diagdown NO_2\end{matrix}.$$

Diese Substanz wird nämlich in schwach alkalischer Lösung, mit reduzierenden Mitteln behandelt, in Indigo übergeführt. Ebenso geht sie auch im Tierkörper durch einen eigentümlichen Reduktionsvorgang in Indoxyl über und gelangt, mit Schwefelsäure gepaart, als Indikan zur Ausscheidung:

$$C_6H_4\begin{matrix}\diagup C\equiv COOH \\ \diagdown NO_2\end{matrix} + 4H_2 = C_6H_4\begin{matrix}\diagup C.OH=CH \\ \diagdown NH\text{———}\end{matrix} + 3H_2O$$

Orthonitrophenylpropiolsäure Indoxyl

Für Hunde ist die Orthonitrophenylpropiolsäure, auch als Natronsalz verabreicht, ein starkes Gift. Sie gehen nach verhältnismäßig geringen Gaben in kurzer Zeit unter dem Bilde einer schweren Nephritis zu Grunde, nachdem vorher Eiweiß, Hämoglobin und auch Traubenzucker im Harn aufgetreten sind. Dagegen vertragen Kaninchen die Substanz, welche man ihnen mit Hilfe einer Schlundsonde, in Wasser gelöst, zuführt, ziemlich gut, wenn man ihnen die gewöhnliche Nahrung beläßt. Diese größere Resistenz der Kaninchen gegenüber der Orthonitrophenylpropiolsäure scheint namentlich auf dem Umstand zu beruhen, daß ihre Nahrung reicher an basischen Stoffen ist als diejenige der Hunde. Dann aber kommt auch in Betracht, daß die zugeführte Lösung von den festen Massen, welche den Magen und den Darm der Kaninchen erfüllen, aufgesaugt und daher nicht so schnell resorbiert werden kann wie vom Magen und Darm des Hundes aus. Wahrscheinlich wird so durch Reduktionsprozesse, die im Darmkanal verlaufen, das Gift schon hier in ein verhältnismäßig unschädliches Produkt umgewandelt.

G. Hoppe-Seyler [3]) gelang es, an mehrere starke Kaninchen in täglichen Gaben von 1—3 g unter gleichzeitiger reichlicher Kohlfütterung je 27 g Orthonitrophenylpropiolsäure zu verabreichen, ohne daß irgend welche Erscheinungen von seiten der Nieren eingetreten wären. Der Urin der Tiere wurde zur Darstellung des Indikans jeden Tag bis zum dünnen Syrup eingedampft, mit überschüssigem starken Alkohol in einem Kolben gespült und darin gesammelt. Die von den ausgeschiedenen Salzen abfiltrierte alkoholische Lösung wird mit dem gleichen Volumen Aether versetzt. Von dem zähen, nach 24 Stunden gebildeten Bodensatz wird abgegossen, die klare Flüssigkeit zur Entfernung des Harnstoffs mit konzentrierter alkoholischer Oxalsäurelösung in der Kälte gefällt, solange ein Niederschlag entsteht, schnell filtriert und mit konzentrierter Lösung von Kalium-

---

1) G. Hoppe-Seyler, Beiträge zur Kenntnis der indigobildenden Substanzen im Harn etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 403.

2) A. Baeyer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 13, 1880, S. 2260 und Bd. 14, 1881, S. 1741.

3) G. Hoppe-Seyler, a. a. O. S. 420 u. ff. Das hier angegebene Verfahren zur Isolierung des Harnindikans ist eine Modifikation der zuerst von Baumann u. Brieger (a. a. O.) angewendeten Methode.

karbonat bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt. Nach nochmaliger Filtration zur Entfernung des Kaliumoxalats wird der Aether von der Lösung abdestilliert, der Rest zum dicklichen Syrup eingedampft, dieser mit der 20-fachen Menge Alkohols in der Kälte aufgenommen und in einem verschlossenen Gefäß einen Tag stehen gelassen. Alsdann wird der Niederschlag abfiltriert, mit Alkohol ausgekocht und die Lösung zur Krystallisation stehen gelassen. Die von den ausgeschiedenen Krystallen abfiltrierte Mutterlauge wird mit Aether gefällt, von den zuerst ausfallenden Schmieren schnell abgegossen und in der Kälte längere Zeit stehen gelassen. Es scheiden sich dann ebenso, wie aus der alkoholischen Lösung, bald Plättchen von indoxylschwefelsaurem Kali aus, die durch Umkrystallisieren aus heißem Alkohol weiter zu reinigen sind.

Das indoxylschwefelsaure Kali bildet weiße Tafeln und Plättchen, welche den Krystallformen des phenol- oder parakresolätherschwefelsauren Kalis sehr ähnlich sind. Es löst sich leicht in Wasser, schwer in kaltem, leicht in heißem Alkohol.

Wird das Salz in einem trockenen Röhrchen schnell erhitzt, so sublimiert Indigo. Eine Lösung von indoxylschwefelsaurem Kali bleibt auf Zusatz von Salzsäure zunächst unverändert; erwärmt man aber, so tritt Hydratation ein, und es scheidet sich Indoxyl als fäkalartig riechendes Oel ab. Letzteres verliert beim Aufbewahren unter Luftabschluß seinen Geruch und kondensiert sich zu einem braunen amorphen Körper, dem „Indoxylrot“, welches sich nicht in Wasser, wohl aber in Alkohol, Aether oder Chloroform mit schön roter Farbe auflöst.

Neben der Indoxylschwefelsäure kommt im Urin die vom Skatol des faulenden Darminhaltes abstammende **Skatoxylschwefelsäure**

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}C.CH_2(O.SO_3H)=CH\\ NH\text{————————}\end{matrix}\right.$$

in wechselnden Mengen vor. Diese Thatsache entspricht der besonders von Nencki[1]) und von Brieger[2]) gemachten Beobachtung, nach welcher auch das Skatol neben dem Indol bei der Eiweißfäulnis nur unter ganz bestimmten, nicht näher bekannten Bedingungen aufzutreten pflegt.

In der Norm enthält der menschliche Harn nur sehr wenig Skatoxyl, doch soll dasselbe namentlich bei Erkrankungen des Dickdarms in vermehrter Menge darin auftreten. Otto[3]) erhielt das Skatoxyl in ansehnlicher Menge aus dem Harn eines an Verdauungsstörungen leidenden Diabetikers.

Die Darstellungsweise des Kalisalzes der Skatoxylschwefelsäure aus dem Harn entspricht durchaus derjenigen des indoxylschwefelsauren Kalis. Eine vollkommene Trennung beider Verbindungen scheint

---

1) M. Nencki, Zur Kenntnis der Skatolbildung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 371.

2) L. Brieger, Weitere Beiträge zur Kenntnis des Skatols, ebendas., S. 414. Hier finden sich auch die übrigen Angaben über das wechselnde Auftreten von Skatol bei der Eiweißfäulnis.

3) Jac. Otto, Ueber das Vorkommen großer Mengen von Indoxyl- und Skatoxylschwefelsäure im Harne bei Diabetes, Pflüger's Arch., Bd. 33, 1884, S. 607.

noch nicht ausgeführt zu sein. Doch erscheint das skatoxylschwefelsaure Kali nur mit sehr wenig Harnindikan verunreinigt im Urin, wenn man reines Skatol an Hunde verfüttert[1]). Steigert man aber die Skatolgaben, so wird das in den Geweben daraus entstehende Skatoxyl allmählich an Glykoronsäure gebunden (vgl. Teil I, S. 213)[2]). Diese Skatoxylglykoronsäure scheint nach den Angaben einiger Forscher[3]) unter pathologischen Verhältnissen auch im menschlichen Urin aufzutreten. Sie ist vor der Skatoxylschwefelsäure durch ihre leicht eintretende Zersetzung ausgezeichnet, welche im Harn schon durch die Einwirkung der Luft zustande kommt. Hierbei wird ein rot-violetter Farbstoff abgeschieden.

Enthält ein Harn Skatoxylverbindungen in größerer Menge, so färbt er sich beim Stehen an der Luft, ähnlich wie „Karbolharn", von der Oberfläche her allmählich dunkler, doch ist die Farbe nicht braun, sondern rot-violett. Dieselbe Färbung tritt momentan auf, wenn man zu einer Probe des betreffenden Urins Salpetersäure giebt, besonders, falls dieselbe etwas salpetrige Säure enthält. Ebenso wirkt, wenn auch viel langsamer, starke Salzsäure. Hierbei ist ein Zusatz von Oxydationsmitteln, wie Chlorkalklösung oder Eisenchlorid unnötig und würde nur die rote Färbung wegen des hierdurch gleichzeitig entstehenden Indigblaues verdecken.

Da die Bildung des roten Pigmentes durch die Gegenwart von Reduktionsmitteln verhindert wird, ist dasselbe als ein dem Indigo entsprechendes Oxydationsprodukt des Skatoxyls aufgefaßt worden.

Im Gegensatz zum Indigo läßt sich der rote Skatolfarbstoff dem stark salzsauren Harn mittels Chloroform nicht entziehen, ebensowenig geht er unter diesen Umständen in Aether über. Nur mittels Amylalkohol kann man ihn aus der stark sauren Flüssigkeit ausschütteln. Dagegen wird das Pigment aus neutralen oder schwach alkalischen Flüssigkeiten, in denen es fast unlöslich ist, von Chloroform und von Aether aufgenommen. Doch gilt dies nur für den frisch entstandenen Farbstoff, denn nach einigem Stehen an der Luft verliert er seine Löslichkeit in Aether[4]). Das Pigment ist ferner in Mineralsäuren mit kirschroter, in Alkalien dagegen mit gelber und in Alkohol mit dunkelvioletter Farbe löslich. Ebensowenig wie der Indigo besitzt der rote Skatolfarbstoff genügend scharfe Absorptionsstreifen, um ihn hierdurch charakterisieren zu können.

Als **Urorhodin**[5]), **Uroerythrin**[6]), **Urohämatin**[7]), **Uroroseïn**[8])

---

1) L. Brieger, a. a. O. S. 416 u. ff.

2) B. Mester, Ueber Skatolschwefelsäure und Skatolfarbstoff, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 141—142.

3) W. Leube, Ueber einen neuen pathologischen Harnfarbstoff, Virchow's Arch, Bd. 106, 1886, S. 418. J. Thormählen, Ueber einen noch nicht bekannten Körper im pathologischen Menschenharn, ebendas., Bd. 108, 1887, S. 317.

4) Vergl. Mester, a. a. O. S. 140, sowie Brieger, a. a. O. S. 418.

5) Heller, dessen Archiv 1845, 1846 u. 1852.

6) Heller, dessen Arch., 1854, S. 361. Mac Munn, Proc. Roy. Soc., Bd. 35, 1883 u. Jahresber. f. Tierchem., Bd. 13, 1883, S. 321.

7) Harley, Verhandl. d. Physik.-med. Ges. zu Würzburg, Bd. 5, 1854, S. 1.

8) Nencki und Sieber, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 26, 1882, S. 333.

oder **Urorubin** [1]) ist ein roter Harnfarbstoff beschrieben worden, dessen Verhalten mit dem aus Skatoxyl durch Oxydation hervorgehenden Pigment eine mehr oder weniger vollkommene Uebereinstimmung zeigte. Indessen war vielleicht in einigen Fällen der Farbstoff mit dem durch Kondensation von Indoxyl entstehenden Indoxylrot (vgl. S. 277) identisch. Ein bisweilen nachgewiesener Eisengehalt [2]) des roten Pigmentes dürfte ungezwungen auf eine Verunreinigung desselben zurückzuführen sein. Nach Rosin [3]) soll der in den meisten normalen und pathologischen Harnen bei der Behandlung mit starker Salzsäure sich bildende rote Farbstoff mit dem pflanzlichen Indigrot (Indirubin), welches nach den Untersuchungen von Baeyer [4]) dem Indigblau isomer ist, die größte Uebereinstimmung zeigen. Rosin betrachtet demnach als die Muttersubstanz des roten Harnfarbstoffs in den meisten Fällen die Indoxylverbindungen des Urins, welche durch Spaltung mit folgender Oxydation in zwei isomere Substanzen, in das Indigblau und Indigrot übergehen. Inwieweit diese Anschauung berechtigt ist, müssen weitere Untersuchungen feststellen.

Zur Indolgruppe gehört endlich noch die bei der Eiweißfäulnis neben dem Indol und Skatol regelmäßig auftretende **Skatolkarbonsäure:**

$$C_6H_4 \left\langle \begin{matrix} C(CH_3) \\ NH \end{matrix} \right\rangle C.COOH,$$

welche nach der Einführung in den Magen, soweit sie zur Resorption gelangt, unverändert den Organismus verläßt (vergl. Teil I, S. 208, 211 u. 212). Sie ist in Substanz aus dem Harn noch nicht dargestellt worden, dagegen gelingt es, aus einigen Litern normalen menschlichen Harns eine klare, sauer reagierende Lösung herzustellen, welche die charakteristischen Reaktionen der Skatolkarbonsäure in ausgesprochener Weise giebt [5]).

Zu diesem Zweck wird der Urin eingedampft, der Rückstand mit absolutem Alkohol ausgezogen, die Lösung verdunstet und der jetzt zurückbleibende Rest nach starkem Ansäuern mit Schwefelsäure mittels Aether ausgeschüttelt. Dem ätherischen Extrakt wird die Skatolkarbonsäure durch Sodalösung entzogen, die alkalische Flüssigkeit eingedampft, der Rückstand wiederholt mit Alkohol extrahiert und die auf etwa 100 ccm konzentrierte alkoholische Lösung mit dem gleichen

---

Vgl. ferner H. Rosin, Ein Beitrag zur Lehre von den Harnfarbstoffen (Ueber das sogenannte Uroroseïn), Deutsche med. Wochenschr., 1893, No. 3, S. 51.

1) P. Plósz, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 504 und Bd. 8, 1884, S. 85.

2) Vergl. P. Giacosa, Ber. d. Deutch. chem. Ges., Bd. 20, 1887, Ref. S. 393.

3) H. Rosin, Ueber das Indigorot (Indirubin), Virchow's Arch., Bd. 123, 1891, S. 519. Hier findet sich die umfangreiche Litteratur über roten Harnfarbstoff zusammengestellt. Vgl. auch die älteren Angaben von Schunck, Journ. f. prakt. Chem., 1858 und 1866.

4) A. Baeyer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 12, 1879, S. 457 u. Bd. 14, 1881, S. 1745.

5) E. Salkowski, Ueber das Verhalten der Skatolkarbonsäure im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 23.

Volumen Aether gefällt. Die vom Niederschlag getrennte Flüssigkeit dunstet man zur Trockene, zieht den Rückstand nach Zusatz von Salzsäure mit Aether aus, verjagt den Aether, löst den Rest in heißem Wasser, filtriert nach dem Abkühlen und wiederholt zur völligen Entfernung der Salzsäure noch einmal das Eindampfen und Wiederaufnehmen in Wasser.

Zum Nachweis der Skatolkarbonsäure versetzt man die so erhaltene saure Flüssigkeit mit einigen Tropfen reiner Salpetersäure und dann, unter vorsichtiger Vermeidung eines Ueberschusses, mit wenig Kaliumnitritlösung. Der alsbald gebildete rote Farbstoff geht beim Schütteln mit Essigäther oder Amylalkohol vollkommen in diese über. Die rote Lösung zeigt einen Absorptionsstreifen im Grün. Beim Zusatz von Natronlauge wird die Essigätherlösung entfärbt, während die Lauge selbst intensiv gelb erscheint. Säuert man nun mit Salzsäure an, so tritt die rote Färbung der Essigätherlösung wieder hervor. Der Verlauf der Reaktion erinnert an die Indolreaktion, doch ist der gebildete rote Farbstoff nicht salpetersaures Nitrosoïndol (vergl. Teil I, S. 210).

Versetzt man ferner die Lösung der Skatolkarbonsäure mit einigen Tropfen Salzsäure und dann vorsichtig mit wenig sehr verdünntem Eisenchlorid, so färbt sich die Mischung beim Erhitzen intensiv violett bis kirschrot. Der gebildete Farbstoff wird leicht von Amylalkohol, schwer dagegen von Essigäther aufgenommen. Anscheinend denselben Farbstoff erhält man auch bei der Behandlung der Flüssigkeit mit dem gleichen Volumen Salzsäure nach dem vorsichtigen Zusatz von wenig Chlorkalklösung.

Als weitere Gruppe der aromatischen Harnbestandteile hätten wir die Hippursäure und die ihr homologe Phenacetursäure zu besprechen, welchen sich die dem Urin der Vögel eigentümliche Ornithursäure anreiht.

Die **Hippursäure** ist Benzamidoessigsäure oder Benzoylglykokoll[1] $NH(C_6H_5.CO)CH_2.COOH$. Sie erscheint im menschlichen Urin in geringer Menge unter allen Umständen, selbst bei reiner Fleischnahrung[2], infolge der Resorption der bei der Eiweißfäulnis entstehenden Phenylpropionsäure $C_6H_5—CH_2—CH_2—COOH$ (vgl. Teil I, S. 209). Letztere wird in den Geweben zu Benzoësäure oxydiert und paart sich dann unter Wasseraustritt mit dem Glykokoll, welches aus nicht näher bekannten Gewebsbestandteilen abgespalten wird (vgl. Teil I, S. 213 u. 214).

Während beim Hunde diese Synthese der Hippursäure aus der Benzoësäure und dem Glykokoll nur in den Nieren vor sich geht[3], und selbst in den ausgeschnittenen Organen noch zustande kommt (vgl. Teil I, S. 15), wird beim Kaninchen[4] und beim

1) Die Hippursäure wurde im menschlichen Harn zuerst von Lehmann gefunden. Vgl. C. G. Lehmann, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 6, 1835, S. 113.

2) Vergl. E. Salkowski, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 11, 1878, S. 500 sowie Virchow's Arch., Bd. 73, 1878, S. 13.

3) Bunge und Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 6, 1876, S. 233.

4) W. Salomon, Ueber den Ort der Hippursäurebildung beim Pflanzenfresser, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 365. Hier

Frosch [1]) auch nach der Nephrotomie zur Resorption gelangte Benzoësäure in der Leber und den Muskeln als Hippursäure wieder aufgefunden, welche demnach bei diesen Tieren auch in anderen Organen als in den Nieren synthetisch entstehen kann.

Bei gemischter Nahrung beträgt die tägliche Menge der Hippursäure im menschlichen Urin etwa 0,7 g in 24 Stunden. Auch im Harn der Fleischfresser findet sich regelmäßig etwas Hippursäure. Viel bedeutender dagegen ist ihre Menge im Harn der Pflanzenfresser, was sich besonders aus dem Umstande erklärt, daß ein bedeutender Anteil der in den Gräsern enthaltenen aromatischen Substanzen, wie das Toluol, die Zimmet- und Chinasäuren [2]), entweder schon bei der Fäulnis im Darm, oder doch nach ihrer Resorption Benzoësäure liefern. Dementsprechend steigt auch beim Menschen der normale Hippursäuregehalt des Harns, als dessen Quelle die Eiweißfäulnis im Darm zu betrachten ist, nach reichlichem Obstgenuß bis auf das 3- und 4-fache an [3]). Daß endlich, wie zuerst WÖHLER [4]) gefunden hat, nach der Einführung von Benzoësäure in den Magen bei allen Säugetieren Hippursäure sehr reichlich im Urin erscheint, erhellt aus dem Mitgeteilten ohne weiteres. Nach den Untersuchungen von WEYL u. v. ANREP [5]) soll diese Synthese bei Fieberbewegungen not leiden.

Will man die Hippursäure aus menschlichem Urin darstellen [6]), so werden etwa $1\,^1/_2$ l desselben mit Soda schwach alkalisiert, fast zur Trockene gedampft, und der Rückstand wiederholt mit kaltem Alkohol ausgezogen. Nach dem Abdestillieren des Alkohols schüttelt man die konzentrierte rückständige wäßrige Lösung des hippursauren Natrons nach dem Ansäuren mittels Schwefelsäure wiederholt mit Essigäther aus, welcher die freie Hippursäure aufnimmt. Die etwa noch an ihr haftenden Verunreinigungen, namentlich aromatische Oxysäuren und Phenole, lassen sich nach dem Abdunsten des Essigäthers bei möglichst niedriger Temperatur durch Petroleumäther entfernen, in welchem die Hippursäure ganz unlöslich ist. Dieselbe scheidet sich, in warmem Wasser gelöst, nach dem bei 50—60° statt-

---

findet sich die ältere Untersuchung von MEISSNER u. SHEPARD besprochen. Vergl. ferner VAN DE VELDE und STOKVIS, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 17, 1883, S. 200.

1) BUNGE und SCHMIEDEBERG, a. a. O.

2) Vergl. E. LAUTEMANN, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 125, 1862, S. 9. LOEW, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 19, S. 309 und Bd. 20, S. 476.

3) Vgl. DUSCHEK, Prager Vierteljahrsschr., Bd. 43, 1854, S. 25.

4) WÖHLER in Berzelius' Lehrbuch der Chemie, Bd. 4, 1831, S. 376. Vgl. auch LIEBIG, Annalen d. Chem. und Pharm., Bd. 37, 1841, S. 82 und Bd. 50, 1844, S. 170.

5) TH. WEYL u. B. VON ANREP, Ueber die Ausscheidung der Hippursäure und Benzoësäure während des Fiebers, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 169.

6) G. BUNGE und SCHMIEDEBERG, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 6, 1876, S. 235. Vgl. auch W. VON SCHRÖDER, Ueber die Bildung der Hippursäure im Organismus des Schafes, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 324 u. ff.

findenden Eindunsten der Flüssigkeit in großen Krystallen aus, welche häufig noch etwas gefärbt sind.

Zur Gewinnung der Hippursäure im großen verwendet man viel zweckmäßiger Harn von Pferden, Rindern oder Schafen, die mit Gras oder Heu gefüttert wurden. Die Darstellung der rohen Säure ist sehr einfach. Man macht den völlig frischen Harn mit Kalkmilch schwach alkalisch, kocht auf, filtriert, dampft stark ein und säuert die stark abgekühlte Flüssigkeit mit Salzsäure an. Die nach 24 Stunden abfiltrierte Hippursäure ist regelmäßig rot gefärbt. Um dieselbe von dem Farbstoff zu befreien, sind eine Reihe von Methoden empfohlen worden. Sicher gelangt man nach dem von Bensch [1]) und von Huppert [2]) angegebenen Verfahren zum Ziele. Die rohen Krystalle werden zu diesem Behuf, in heißem Wasser gelöst, mit Alaun und dann mit so viel Soda versetzt, daß ein reichlicher Niederschlag entsteht, die Flüssigkeit aber noch sauer reagiert. Der Thonerdeniederschlag reißt den Farbstoff mit nieder, und man erhält daher nach dem Konzentrieren und Ansäuern der Flüssigkeit mit Salzsäure die Hippursäure in farblosen Prismen, welche nochmals aus Wasser umzukrystallisieren sind.

Hippursäure läßt sich auch synthetisch darstellen. Zu diesem Zweck braucht man nur die beiden Komponenten, die Benzoësäure und das Glykokoll, völlig getrocknet im zugeschmolzenen Glasrohr längere Zeit auf 160° zu erhitzen [3]). Ferner entsteht Hippursäure bei der Einwirkung von Benzamid auf Monochloressigsäure:

$$\underset{\text{Benzamid}}{C_6H_5CO.NH_2} + \underset{\text{Monochloressigsäure}}{CH_2ClCOOH} = \underset{\text{Hippursäure}}{(C_6H_5.CO)NH.CH_2.COOH} + ClH$$

Umgekehrt zerfällt die Hippursäure, ihrer Konstitution entsprechend, bei der Behandlung mit gespannten Wasserdämpfen, beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren oder Alkalien, und ebenso bei der Fäulnis des Harns [4]) in Glykokoll und Benzoësäure. Letztere, mit Wasserdämpfen flüchtig, ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich, wird aber im Gegensatz zur Hippursäure von Petroleumäther aufgenommen, wodurch sie sich aus den angesäuerten Flüssigkeiten leicht ausschütteln läßt. Erhitzt man die so isolierte Benzoësäure im trockenen Reagensglase, so sublimiert sie unzersetzt in glänzenden feinen Nadeln, welche bei 121° schmelzen und beim Verdampfen mit etwas Salpetersäure den charakteristischen Geruch nach Nitrobenzol (Bittermandelöl) entwickeln [5]). Im gefaulten Harn findet man nach einer gewissen Zeit statt der Hippursäure nur Benzoësäure.

Die Hippursäure ist durch ihre Krystallform ausgezeichnet. Sie bildet vierseitige Prismen, die an den Enden in zwei oder vier Flächen

---

1) Bensch, Annal. d. Chem. und Pharm., Bd. 58, 1846, S. 267.

2) Huppert in Neubauer-Vogel's Harnanalyse, 1890, S. 137.

3) V. Dessaignes, Journ. pharm., Bd. 32, 1857, S. 44. Vgl. ferner Th. Curtius, Synthese von Hippursäure und Hippursäureäthern, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 17, 1884, No. 12, S. 1662. Eine andere Methode findet sich bei J. Baum, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 465.

4) Van Tieghem, Compt. rend., Bd. 58, 1864, S. 210. Van de Velde und Stokvis, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 17, 1883, S. 200.

5) Lücke, Virchow's Arch., Bd. 19, 1860, S. 196.

auslaufen und häufig zu Drusen vereinigt sind. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 187,5 °. Sehr schwer löslich in kaltem Wasser, wird sie von heißem Wasser sowie von Alkohol bei jeder Temperatur leicht aufgenommen. Das isabellfarbene hippursaure Eisenoxyd ist selbst in heißem Wasser ganz unlöslich und kann daher zur Erkennung der Säure dienen.

Erhitzt man etwas Hippursäure trocken im Reagensglase über ihren Schmelzpunkt, so zersetzt sie sich unter Rotfärbung der Flüssigkeit, worauf Benzoësäure sublimiert und gleichzeitig ein Geruch nach Heu, später nach Blausäure bemerkbar wird. Beim Eindampfen mit starker Salpetersäure verhält sich die Hippursäure wie die Benzoësäure, so daß man mit Hilfe dieser Reaktion noch sehr kleine Mengen von Hippursäure entdecken kann [1]).

In seltenen Fällen ist die Hippursäure im menschlichen Harn auch als Sediment, in der Form von rhombischen Prismen oder feinen Nadeln, gefunden worden [2]). Es handelte sich wahrscheinlich um Individuen, welche überreichlich Obst und namentlich Preißelbeeren genossen und dadurch die Hippursäurebildung über die Norm gesteigert hatten.

Die **Phenacetursäure** [3]) oder Phenylacetylglykokoll

$$NH(C_6H_5.CH_2.CO)CH_2.COOH$$

kommt in kleinen Mengen neben der Hippursäure regelmäßig im Harn der Pflanzenfresser vor. Auch im Harn des Menschen ist sie wiederholt aufgefunden worden. Ihrer Abstammung aus der Phenylessigsäure $C_6H_5-CH_2-COOH$, welche neben der Phenylpropionsäure bei der Eiweißfäulnis im Darm auftritt, wurde schon Erwähnung gethan (vgl. Teil I, S. 213 u. 214).

Die Phenacetursäure befindet sich in der salzsauren Mutterlauge, welche man aus dem eingedampften Harn nach dem Abfiltrieren der Hippursäurefällung gewinnt. Sie läßt sich aus dieser Flüssigkeit mit Essigäther ausschütteln und durch Wiederaufnahme in Sodalösung, Abscheidung durch Salzsäure und nochmaliges Ausschütteln mit Essigäther reinigen. Langsam aus Wasser krystallisiert, bildet sie äußerst harte, kleine, dicke, rhombische, bei 143 ° schmelzende Tafeln mit abgerundeten Winkeln, ähnlich denen mancher Harnsäureformen. Im übrigen entspricht das Verhalten der Phenacetursäure demjenigen der Hippursäure.

Giebt man Vögeln Benzoësäure ein, so erscheint diese nicht als Hippursäure, sondern als **Ornithursäure** im Urin dieser Tiere [4]).

---

1) Vgl. Anm. 5 auf S. 282.

2) Vergl. Da Silva Amado, Canstatt's Jahresber., 1868, S. 222.

3) E. und H. Salkowski, Ueber das Verhalten der aus dem Eiweiß durch Fäulnis entstehenden aromatischen Säuren im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 162 u. ff. sowie „Ueber das Vorkommen der Phenacetursäure im Harn", ebendas., Bd. 9, 1885, S. 229 und S. 491. Vgl. auch E. Hotter, Ueber die Phenacetursäure, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 38, 1888, S. 117.

4) Jaffé, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 10, 1877, S. 1925 und Bd. 11, 1878, S. 406. Ornithursäure erscheint auch im Vogelharn nach der Eingabe von Toluol. Vergl. H. Meyer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 10, 1877, S. 1930.

Es hat sich gezeigt, daß diese stickstoffhaltige Säure ebenso wie die Hippursäure Benzoësäure liefert, daneben aber nicht Glykokoll, sondern eine andere Amidosäure, das sogenannte Ornithin $C_5H_{12}N_2O_2$, welche als eine Diamidovaleriansäure betrachtet wird. Vermutlich kommt die Ornithursäure auch im normalen Vogelharn vor.

Außer den bisher besprochenen aromatischen Verbindungen kommen unter besonderen, nicht näher aufgeklärten Verhältnissen noch andere Stoffe dieser Kategorie im Harn des Menschen vor, von denen besonders die Dioxyphenylessigsäure und die Trioxyphenylpropionsäure bekannt sind.

Dioxyphenylessigsäure $C_6H_3(OH)_2—CH_2COOH$, auch **Homogentisinsäure** genannt, wurde zuerst von BAUMANN[1]) und einigen seiner Schüler aus zwei menschlichen Harnen isoliert, welche dauernd die Eigentümlichkeit besaßen, sich bei alkalischer Reaktion an der Luft unter Sauerstoffabsorption von oben her allmählich stark zu bräunen, so daß schließlich eine intensiv schwarze Flüssigkeit entstand. Derartige Harne, welche optisch inaktiv sind, dagegen FEHLING'sche Lösung, nicht aber NYLANDER's Reagens reduzieren, sind schon früher, und zwar zuerst von BOEDEKER[2]) beobachtet und als „Alkaptonharne" beschrieben worden.

Die Homogentisinsäure wird dem stark angesäuerten Harn durch wiederholtes Schütteln mit viel Aether entzogen. Aus letzterem nimmt verdünnte Sodalösung die Kupferoxyd reduzierende Substanz leicht und vollständig unter Braunfärbung auf. Verdunstet man dagegen den Aether, so hinterbleibt ein stark saurer, rotbraun gefärbter Syrup, der sich in Aether, Alkohol und Wasser zu einer braunen Flüssigkeit löst, aus welcher sich durch viel Bleizucker mit folgender Einwirkung von Schwefelwasserstoff die Homogentisinsäure vom Schmelzpunkt 147 isolieren läßt.

Die Menge der Homogentisinsäure[3]) betrug in den von BAUMANN untersuchten Harnen etwa 4,6 g pro die, um nach reichlichem Fleischgenuß, sowie besonders nach der Einnahme von Tyrosin ganz erheblich anzusteigen. In letzterem Falle konnten aus dem 24-stündigem Harn nicht weniger als 14 g Homogentisinsäure dargestellt werden.

---

1) BAUMANN u. KRASKE, Zur Kenntnis der Alkaptonurie, Münchener medizin. Wochenschr. 1891, No. 1. M. WOLKOW u. BAUMANN, Ueber das Wesen der Alkaptonurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 228. Hier findet sich die ältere Litteratur, namentlich die Angaben von BOEDEKER, FÜRBRINGER, EBSTEIN und MÜLLER, W. SMITH, KIRK, MARSHALL und BARTON BRUNE besprochen. Vgl. ferner GARNIER u. VOISIN, Ueber die Alkaptonurie, Arch. de Physiol., Bd. 5, IV, 1892, S. 225. H. EMBDEN, Beiträge zur Kenntnis der Alkaptonurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 182 sowie Bd. 18, 1894, S. 304. H. OGDEN, Ein Fall von Alkaptonurie, ebendas., Bd. 20, 1895, S. 280. Ueber die Synthese der Homogentisinsäure siehe BAUMANN u. FRÄNKEL, ebendas., Bd. 20, 1895, S. 219.

2) BOEDEKER, Ueber das Alkapton, ein neuer Beitrag zur Frage: welche Stoffe des Harns können Kupferreduktion bewirken? Zeitschr. f. ration. Med., Bd. 7, 1859, S. 130.

3) Ueber die Bestimmung der Homogentisinsäure im Alkaptonharn vgl. BAUMANN Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 268.

Demnach entsteht diese Säure höchst wahrscheinlich im Darm der betreffenden Individuen durch eine specifische Umformung des Tyrosins. Dasselbe geht allem Anschein nach in Homogentisinsäure über durch die Kombination eines Oxydations- und Reduktionsprozesses, die von besonderen, für gewöhnlich im Darm nicht vorkommenden Mikroorganismen eingeleitet werden. Alkaptonurie ist übrigens auch bei völlig gesunden Personen viele Jahre hindurch beobachtet worden, so daß man dieser Erscheinung keine pathologische Bedeutung beilegen kann.

Uroleucinsäure (Schmelzpunkt 133), wahrscheinlich Trioxyphenylpropionsäure[1] ($C_6H_2(OH)_3 - CH_2 . CH_2 . COOH$) wurde in derselben Weise wie die Homogentisinsäure bis jetzt nur einmal und zwar von KIRK[2]) aus Alkaptonharn dargestellt Ihre Eigenschaften sind von denjenigen der Homogentisinsäure etwas abweichend gefunden worden. Namentlich aber unterscheidet sie sich von der ersteren durch ihre Fähigkeit, nicht nur alkalische Kupferlösung, sondern auch alkalische Wismutlösung zu reduzieren, doch muß sie hierzu wenigstens in einer Konzentration von 0,5 Proz. vorhanden sein, was im Harn niemals der Fall ist.

Die von MARSHALL[3] aus Alkaptonharn gewonnene „Glykosursäure" ist wahrscheinlich als ein Gemenge von Homogentisinsäure und Uroleucinsäure anzusehen[4].

Endlich sollen noch einige Benzolderivate erwähnt werden, welche — gleich der schon besprochenen Ornithursäure — nur in gewissen Tierharnen vorkommen. Es sind dies die bisher lediglich im Hundeharn gefundene Kynurensäure und die Urokaninsäure. Auch ihre Entstehung muß, in Analogie mit unseren Kenntnissen über die Genese aller übrigen aromatischen Harnbestandteile, auf die Eiweißfäulnis im Darm zurückgeführt werden, welche aber in diesen Fällen, wie bei dem Alkaptonharn, durch specifische Fermentorganismen eingeleitet wird. Beide Säuren sind stickstoffhaltig.

Die **Kynurensäure** findet sich im Hundeharn regelmäßig, wenn auch in sehr wechselnder Menge[5]. Eine ältere, von BAUMANN[6] stammende Angabe, daß die Quantität der Kynurensäure von den Fäulnisprozessen im Darm unabhängig sei, scheint durch die neueren

---

1) Vgl. HUPPERT in Neubauer und Vogel's Harnanalyse, Wiesbaden 1890, S. 153, sowie BAUMANN und WOLKOW, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 258.

2) R. KIRK, Brit. med. Journ. 1886, II, S. 1017 und besonders Journal. of Anat. and Physiol., Bd. 23, 1889, S. 69.

3) J. MARSHALL, Ref. in Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 27, 1888, S. 120.

4) BAUMANN und WOLKOW, a. a. O. S. 256.

5) Ueber das Vorkommen und die Eigenschaften der Kynurensäure vgl. LIEBIG, Annal. d. Chem. und Pharm., Bd. 86, 1853, S. 125 und Bd. 108, 1858, S. 354. O. SCHMIEDEBERG und O. SCHULTZEN, ebendas., Bd. 164, 1872, S. 155. KRETSCHI, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 12, 1879, S. 1673 sowie Monatshefte f. Chem., Bd. 2, 1881, S. 57; Bd. 4, 1883, S. 156; Bd. 5, 1884, S. 16. L. BRIEGER, Zur Kenntnis der Kynurensäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 89.

6) BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 132.

Untersuchungen widerlegt zu sein [1]). Auch ist nachgewiesen, daß die Ausscheidung der Kynurensäure zur Menge des als Nahrung eingeführten Eiweißes in einem gewissen Verhältnis steht [2]).

Die Kynurensäure ist als Oxychinolinkarbonsäure erkannt worden. Sie bildet glänzende, in Alkohol lösliche Nadeln, welche bei 150° C ihr Krystallwasser verlieren, um bei 265 (nach KRETSCHI schon von 253° C an) zu schmelzen, wobei die Kynurensäure in Kohlensäure und in eine Base, das sogenannte Kynurin, zerfällt:

$$\underset{\text{Kynurensäure}}{OH-C_9H_5N-COOH} = CO_2 + \underset{\text{Kynurin}}{C_9H_7NO.}$$

Das Kynurin krystallisiert aus der heißen wäßrigen Lösung in schönen Krystallen, die bei 201° C schmelzen, in Alkohol löslich sind und mit Platinchlorid ein gut krystallisierendes Doppelsalz bilden.

Sowohl das Kynurin wie auch die Kynurensäure gehen durch die Einwirkung von nascierendem Wasserstoff in Chinolin über:

$$\underset{\text{Kynurin}}{C_9H_7NO} + H_2 = \underset{\text{Chinolin}}{C_9H_7N} + H_2O.$$

Zur Darstellung der Kynurensäure versetzt man den Harn mit Salzsäure (4 ccm auf 100 ccm Harn). Nach 48-stündigem Stehen wird der aus Harnsäure und Kynurensäure bestehende Niederschlag gesammelt, gewaschen und mit verdünntem Ammoniak behandelt, welches die Kynurensäure löst, die Harnsäure dagegen zurückläßt. Aus der ammoniakalischen Lösung fällt man dann die Kynurensäure durch Salzsäure aus. Nach HOFMEISTER [3]) kann man die Kynurensäure auch mittels Phosphorwolframsäure und Salzsäure aus dem Urin fällen und den Niederschlag durch Barytwasser zersetzen, wobei nur der kynurensaure Baryt in Lösung geht.

Mit Bromwasser giebt Kynurensäure, namentlich in der Wärme, unter Kohlensäureentwickelung eine krystallinische Fällung von Tetrabromkynurin.

Sehr kleine Mengen Kynurensäure lassen sich durch eine von JAFFÉ [4]) angegebene Reaktion leicht erkennen. Man verdampft zu diesem Zweck eine kleine Probe im Porzellanschälchen mit Salzsäure und Kaliumchlorat auf dem Wasserbade zur Trockene. Der rötliche Rückstand, welcher im wesentlichen Tetrachloroxykynurin ist, färbt sich beim Anfeuchten mit Ammoniak zunächst braungrün und beim Stehen an der Luft bald schön smaragdgrün.

---

1) Vgl. M. HAAGEN, Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1889, S. 214, sowie WOLKOW und BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 265.

2) C. VOIT und RIEDERER, Ueber die Ausscheidungsverhältnisse der Kynurensäure im Hundeharn, 1865. AUGUST SCHMIDT, Inaugural-Dissert. Königsberg, 1884.

3) F. HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 67. Ueber eine andere Darstellungsweise mit Hilfe der Bleiverbindung der Kynurensäure vgl. R. NIGGELER, Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 3, 1875, S. 70.

4) Vgl. M. JAFFÉ, Eine empfindliche Reaktion auf Kynurensäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 399.

Aus einem Hundeharn ist ferner von JAFFÉ[1]) die **Urokaninsäure** ($C_{12}H_{12}N_4O_4$) isoliert worden, ohne daß es es seitdem gelungen wäre, dieser Säure in anderen Hundeharnen wieder zu begegnen. Die Konstitution der Urokaninsäure ist unbekannt, doch zerfällt sie, wie die Kynurensäure, beim Erhitzen auf ihren Schmelzpunkt (212° C) in Kohlensäure und in das basische Urokanin:

$$\underset{\text{Urokaninsäure}}{C_{12}H_{12}N_4O_4} = \underset{\text{Urokanin}}{C_{11}H_{10}N_4O} + CO_2 + H_2O$$

Aromatischer Natur ist höchst wahrscheinlich auch die in einem Rinderharn von ROSTER[2]) aufgefundene Lithursäure ($C_{15}H_{19}NO_9$?). Sie war in dem Urin in der Form rundlicher Konkremente enthalten. Ob diese Säure nicht vielleicht aus der Nahrung stammt, ist sehr fraglich. Dagegen haben sich die von STÄDELER[3]) aus Pferde- und Kuhharn dargestellten Damol- und Damalursäure als ein Gemenge von Benzoësäure mit flüchtigen Fettsäuren ergeben[4]).

Von den Mineralstoffen des Harns stammt die Hauptmenge aus der Nahrung, welche stets einen großen Ueberschuß an anorganischem Material enthält. Dasselbe wird nach Maßgabe seiner Resorption wieder zur Ausscheidung gebracht. Nur die im Urin reichlich vorhandene Schwefelsäure, von welcher sich in der Nahrung höchstens verschwindend kleine Mengen nachweisen lassen, sowie ein geringer Teil der Phosphorsäure entsteht im Organismus durch die Oxydation des Schwefels und des Phosphors gewisser Nährstoffe.

Die **Schwefelsäure** bildet sich bei dem Zerfall und der Oxydation der schwefelhaltigen Proteïnsubstanzen. Dieser Uebergang des Proteïnstoffwechsels in Schwefelsäure ist indessen kein vollständiger, indem ein gewisser Anteil des Schwefels auch als Rhodanwasserstoff und Thioschwefelsäure, sowie ein weiterer Bruchteil in noch unbekannten organischen Schwefelverbindungen durch die Nieren zur Ausscheidung kommt.

Hieraus folgt, daß zwar der Gesamtschwefel, nicht aber die Schwefelsäure des Urins einen Maßstab für die Größe des Eiweißumsatzes abgeben könnte, falls alle verfütterten und sonst im Organismus zerfallenden Eiweißstoffe den gleichen Schwefelgehalt besäßen, was indessen thatsächlich nicht zutrifft.

Der in der Schwefelsäure enthaltene Schwefel wird nach dem Vorschlage von SALKOWSKI[5]) als „saurer Schwefel" bezeichnet, während man im Gegensatz hierzu den übrigen Schwefel „neutralen" oder „nicht oxydierten"[6]) Schwefel nennt.

Die relative Menge des sauren Schwefels beträgt für den Menschen

---

1) JAFFÉ, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 7, 1874, S. 1669 und Bd. 8, 1875, S. 811.

2) G. ROSTER, Annal. d. Chem. und Pharm., Bd. 165, 1872, S. 104.

3) STÄDELER, Annal. d. Chem. und Pharm., Bd. 77, 1850, S. 17.

4) C. SCHOTTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 380 und 381.

5) E. SALKOWSKI, Ueber die Entstehung der Schwefelsäure im Organismus, Virchow's Arch., Bd. 58, 1875, S. 472.

6) VOIT und BISCHOFF, Die Ernährung des Fleischfressers, 1860, S. 281.

bei gemischter Kost 85—82 Proz. vom Gesamtschwefel[1]), doch kann dieses Verhältnis mit der Art der Ernährung[2]), der Größe des Eiweißumsatzes[3]), sowie namentlich auch individuell[4]) ganz erheblich schwanken, so daß bei einseitiger Ernährung mit Brot die Menge des sauren Schwefels gegenüber dem neutralen, nach den Befunden von HEFFTER, bis auf 67 Proz. sinken kann. Eine relative Zunahme des neutralen Schwefels soll nach den Befunden von F. MÜLLER auch im Hungerzustande stattfinden[5]), was indessen mit anderen Beobachtungen nicht recht im Einklang steht und daher noch der Bestätigung bedarf.

Bei manchen Tieren gestaltet sich das Verhältnis der beiden Schwefelarten zu einander noch erheblich anders. Beim Kaninchen[6]) werden im Mittel etwa 70 Proz. saurer Schwefel gefunden und beim Pferde[7]) etwa 75 Proz. Dagegen kann beim Hunde[8]) die Quantität des als Schwefelsäure vorhandenen Schwefels unter Umständen nur wenig mehr als die Hälfte des Gesamtschwefels, nämlich nur 52 Proz. betragen, wenn auch im allgemeinen etwas höhere Werte gefunden werden.

Die absolute Menge des „sauren Schwefels“ im 24-stündigen Harn wechselt nach dem Mitgeteilten erheblich und ist abhängig von der Größe des Eiweißumsatzes, beträgt aber beim erwachsenen Manne unter normalen Verhältnissen nach den meisten Analysen[9]) im Mittel etwa 0,6—0,8 g, welchen annähernd 2—2,4 g Schwefelsäure entsprechen. Sehr häufig, namentlich bei verminderter Nahrungsaufnahme, werden erheblich geringere Werte gefunden und andererseits kann die tägliche Menge der Schwefelsäure bis 5 g und darüber an-

---

1) E. SALKOWSKI, a. a. O. S. 501. LÉPINE und FLAVARD, Revue de Médic. I, 1881, S. 27. STADTHAGEN, Zur Kenntnis der Cystinurie, Virchow's Arch., Bd. 100, 1885, S. 424. B. MESTER, Beiträge zur Kenntnis der Cystinurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 137. RUDENKO, Virchow's Arch., Bd. 125, 1891, S. 102.

2) KUNKEL, Ueber den Stoffwechsel des Schwefels im Tierkörper, Pflüger's Arch., Bd. 14, 1877, S. 344. E. GOLDMANN, Ueber das Schicksal des Cysteïns und über die Entstehung des Schwefelsäure im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 264 und 265. Vgl. auch B. MESTER, a. a. O. S. 132 und 134.

3) C. BECK und H. BENEDICT, Ueber den Einfluß der Muskelarbeit auf die Schwefelausscheidung, Pflüger's Arch., Bd. 54, 1893, S. 27. N. SAVELIEFF, Ueber den Einfluß des Eiweißzerfalls auf die Ausscheidung des neutralen Schwefels, Virchow's Arch., Bd. 136, 1894, S. 195.

4) A. HEFFTER, Die Ausscheidung des Schwefels im Harn, Pflüger's Arch., Bd. 38, 1886, S. 476. Vgl. ferner B. MESTER, a. a. O. S. 136.

5) F. MÜLLER, Ergebnisse des an Cetti ausgeführten Hungerversuchs, Berliner klin. Wochenschr., 1887, S. 433.

6) SALKOWSKI, a. a. O. S. 490.

7) SALKOWSKI, Zur Kenntnis des Pferdeharns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 244.

8) Vgl. KUNKEL sowie HEFFTER, a. a. O.

9) Diese Zahlen ergeben sich aus den grundlegenden Untersuchungen von GRUNER, Inaug.-Diss., Gießen 1852, CLARE, Inaug.-Diss., Dorpat 1854 und SICK, Inaug.-Diss., Tübingen 1859.

steigen, was namentlich in jenen pathologischen Zuständen beobachtet wird, welche mit einem rapiden Eiweißzerfall einhergehen[1]).

Daß diese bedeutenden Säuremengen im Momente ihrer Entstehung sich mit den fixen Alkalien der Gewebe verbinden, oder aber, falls diese basischen Stoffe nicht in genügender Menge zur Disposition stehen, durch Ammoniak neutralisiert werden, ist bereits erörtert worden (vgl. S. 222).

Von der Schwefelsäure des Harns sind unter normalen Verhältnissen ein kleiner, aber wechselnder Bruchteil, nämlich 0,12 bis 0,25 g pro die[2]), als gepaarte aromatische Aetherschwefelsäuren vorhanden, deren Entstehung, Bedeutung und Zusammensetzung an anderer Stelle mehrfach besprochen wurde (vergl. Teil I, S. 212—214 und oben S. 269 u. 271). Ebenso ist schon angedeutet worden, daß diese Aetherschwefelsäuren bei der Phosphorvergiftung (vgl. S. 270 u. 272) und außerdem in allen jenen pathologischen Zuständen erheblich an Menge zunehmen, welche mit einer Steigerung der Fäulnisprozesse im Darm verbunden sind (vgl. Teil I, S. 215). Dieselbe abnorme Zunahme der Aetherschwefelsäuremenge läßt sich auch durch das Eingeben von vielen aromatischen Verbindungen und namentlich von Phenolen erreichen, wonach die gewöhnliche, nicht in der Form von Aethern vorhandene Schwefelsäure des Urins bis auf Spuren verschwindet[3]). Andererseits verursachen alle Maßnahmen, welche die Fäulnis im Darm beschränken, oder welche die Fäulnisprodukte diarrhöisch entfernen, auch eine Abnahme der Aetherschwefelsäuren im Harn.

Indessen soll bemerkt werden, daß mit einer abnormen Zu- oder Abnahme der aromatischen Aetherschwefelsäuren keineswegs notwendig immer eine entgegengesetzte entsprechende Ab- oder Zunahme der gewöhnlichen Schwefelsäure zu konstatieren ist. Denn die Menge der Aetherschwefelsäuren ist lediglich abhängig von den Fäulnisprozessen im Darm, diejenige der einfachen Schwefelsäure dagegen von dem allgemeinen Eiweißumsatz, zwei Faktoren, welche durchaus in keiner Beziehung stehen[4]). Für die Beurteilung der Fäulnisintensität im Darm kommt also durchaus nicht das relative Verhältnis der gepaarten Schwefelsäure zu der gesamten, sondern nur die absolute Menge der ersteren in Betracht[5]).

Der Nachweis der gepaarten Aetherschwefelsäuren neben der so-

---

1) Vergl. P. Fürbringer, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1877, No. 48, S. 849 und Virchow's Arch., Bd. 73, 1878, S. 39. Vgl. ferner Ebstein, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 44, 1889, S. 346.

2) R. v. d. Velden, Ueber die Ausscheidung der gepaarten Schwefelsäure im menschlichen Harn, Virchow's Arch., Bd. 70, 1872, S. 343. G. Hoppe-Seyler, Ueber die Ausscheidung der Aetherschwefelsäuren im Urin bei Krankheiten, Habilitationsschr., Kiel 1887, S. 18. E. Biernacki, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1890, No. 49 u. 50.

3) Willhard, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 16, 1886, S. 464. Vgl. auch L. Brieger, Ueber Phenolausscheidung nach Tyrosingebrauch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 257.

4) Vgl. Schaffer, Ueber die Ausscheidung des dem Tierkörper zugeführten Phenols, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 21, 1878, S. 282.

5) Vgl. F. Müller, Ueber Ikterus, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 12, 1887, S. 63. E. Salkowski, Ueber den Einfluß der Phenylessigsäure auf den Eiweißzerfall, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 225.

genannten „präformierten“ oder „Sulfatschwefelsäure“ wird in der Weise geführt, daß man die letztere aus dem mittels Essigsäure stark angesäuerten Harn mit überschüssigem Chlorbarium vollkommen ausfällt. Nach dem Absitzenlassen und dem Abfiltrieren des Bariumsulfates durch ein mehrfaches Filter wird zum Filtrat Salzsäure gegeben, bis die Flüssigkeit etwa 5 Proz. davon enthält, und gekocht, wobei sich von neuem Bariumsulfat ausscheidet, welches durch die Zersetzung der im Wasser löslichen ätherschwefelsauren Barytsalze entstanden ist. Nach demselben Prinzip geschieht entsprechend die quantitative Bestimmung [1]).

Die Bildung der Schwefelsäure aus dem Proteïnstoffschwefel erfolgt im Tierkörper offenbar stets durch gewisse Zwischenstufen hindurch, die größtenteils noch unbekannt sind. Doch scheint nach bald zu besprechenden Untersuchungen wenigstens ein gewisser Anteil jenes Eiweißschwefels, welcher durch Erwärmen mit Laugen leicht abspaltbar ist (vgl. Teil I, S. 19), intermediär in Cystin:

$$\left(\begin{array}{c} \quad CH_3 \\ \quad | \\ \begin{array}{r} NH_2 \\ -S \end{array} \!\!> C \\ \quad | \\ \quad COOH \end{array}\right)_2$$

oder noch wahrscheinlicher in das wasserlösliche Cysteïn:

$$\begin{array}{c} \quad CH_3 \\ \quad | \\ \begin{array}{r} NH_2 \\ HS \end{array} \!\!> C \\ \quad | \\ \quad COOH \end{array}$$

überzugehen, welches dann weiterhin im wesentlichen zu Schwefelsäure verbrannt wird.

Salkowski [2]) betont auf Grund zahlreicher Fütterungsversuche mit künstlich dargestellten Schwefelverbindungen, daß von allen derartigen Stoffen diejenigen verhältnismäßig noch am leichtesten im Organismus zu Schwefelsäure verbrannt werden, bei welchen der mit Sauerstoff verbundene Schwefel zugleich an einem Kohlenstoffatom hängt, von dessen übrigen Affinitäten wenigstens eine durch die Hydroxylgruppe abgesättigt ist $\left(SO - C \equiv OH\right)$. Dies ist z. B. der Fall beim oxäthylsulfosauren (isäthionsauren) Natron [3]):

$$SO_2 \begin{array}{l} \diagup C_2H_4 . OH \\ \diagdown ONa \end{array} .$$

Wahrscheinlich befindet sich in einer ähnlichen Atomverkettung auch

1) Vgl. E. Baumann, Ueber die Bestimmung der Schwefelsäure im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 70, sowie E. Salkowski, Ueber die quantitative Bestimmung der Schwefelsäure und Aetherschwefelsäure im Harn, ebendas., Bd. 10, 1886, S. 346.

2) E. Salkowski, Virchow's Arch., Bd. 66, 1876, S. 313 sowie „Ueber die Bildung der Schwefelsäure im Organismus“, ebendas., Bd. 137, 1894, S. 381.

3) E. Salkowski, Ueber das Verhalten der Isäthionsäure im Organismus, Pflüger's Arch., Bd. 39, 1886, S. 209.

der festgebundene, offenbar schon oxydierte Anteil des Eiweißschwefels. Aus diesem Atomkomplex dürfte bei der im Organismus erfolgenden Spaltung der Eiweißstoffe ein entsprechend konstituiertes schwefelhaltiges Molekül entstehen, welches dann momentan der vollkommenen Verbrennung zu Schwefelsäure, Kohlensäure und Wasser anheimfällt.

Der sogenannte locker gebundene Proteïnstoffschwefel dagegen ist augenscheinlich in einer weniger leicht verbrennbaren Form, nämlich einerseits an Kohlenstoff und andererseits an Wasserstoff gebunden. Letzteres ergiebt sich aus seinem Verhalten beim Abspalten mit Laugen. Denn wäre dieser leicht eliminierbare Schwefel auch nur teilweise oxydiert, so würde er bei der Operation nicht als Alkalisulfid, sondern vielmehr in einer Schwefelsauerstoffverbindung den Eiweißstoffen entzogen werden. Ein entsprechendes Verhalten des Schwefels liegt nun auch im Cysteïn vor, so daß der oben erwähnten Auffassung nichts im Wege steht, nach welcher in dieser Substanz der leicht abspaltbare Schwefel der Eiweißstoffe bei deren Spaltung im Organismus wenigstens teilweise austritt[1]).

Thatsächlich ist das Cysteïn im Organismus nicht gerade besonders leicht oxydierbar. Giebt man es Hunden ein, so werden davon nur $^2/_3$ zu Schwefelsäure verbrannt, $^1/_3$ dagegen erscheint anscheinend unverändert im Harn und vermehrt den neutralen Harnschwefel[2]). Vom locker gebundenen Proteïnstoffschwefel wird indessen in der Norm ein erheblich größerer Anteil im Organismus verbrannt, als diesem Verhältnis entsprechen würde. Daher ist es nicht unwahrscheinlich, daß aus dem Atomkomplex, welcher den leicht abspaltbaren Schwefel der Eiweißstoffe enthält, intermediär auch noch weitere unoxydierten Schwefel enthaltende Verbindungen außer dem Cysteïn hervorgehen, welche aber weniger schwer verbrennbar sind als dieses.

Die Konstitution, welche derartige Schwefelverbindungen haben müssen, um der tierischen Verbrennung einen möglichst geringen Widerstand zu leisten, dürfte eine ganz ähnliche sein, wie sie bei den oben erwähnten Substanzen angenommen wird, welche oxydierten Schwefel enthalten. Denn es hat sich ergeben, daß auch von den unoxydierten Schwefel besitzenden Verbindungen, deren Schwefel sich also einerseits an Kohlenstoff und andererseits an Wasserstoff kettet, diejenigen am leichtesten oxydiert werden, bei denen das den Schwefel bindende Kohlenstoffatom zugleich mit einer Hydroxylgruppe versehen ist[3]). Eine Substanz, in welcher der Schwefel eine solche Verkettung $\left(SH - C \equiv {}^{OH}\right)$ besitzt, ist unter anderen die Thioglykolsäure $CH_2 - SH - CO.OH$, welche als Ammoniaksalz verfüttert, in der That glatt in Schwefelsäure übergeführt wird[4]).

Doch ist zu bemerken, daß auch gewisse andere Verbindungen,

---

1) Vgl. hierüber auch F. Suter, Ueber die Bindung des Schwefels im Eiweiß, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 573.

2) E. Goldmann, Ueber das Schicksal des Cysteïns und über die Entstehung der Schwefelsäure im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 269.

3) Vgl. E. Salkowski, Virchow's Arch., Bd. 137, 1894, S. 384.

4) Vgl. W. J. Smith, Ueber das Verhalten einiger schwefelhaltiger Verbindungen im Stoffwechsel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 463.

bei denen der Schwefel einerseits an Wasserstoff oder an eine diesen vertretende Atomgruppe und andererseits an Kohlenstoff gebunden ist, selbst wenn dieser Kohlenstoff keine Hydroxylgruppe enthält, dennoch leicht und vollkommen im Tierkörper verbrannt werden. Dies gilt besonders für den Karbaminthiolsäure-Aethylester [1]) oder das Thiourethan:

$$CO\begin{cases} NH_2 \\ S.C_2H_5 \end{cases}$$

welches hier erwähnt werden mag, weil es dem Harnstoff nahe steht. Daß der leicht abspaltbare Eiweißschwefel zum Teil auch in derartigen Verbindungen in den Stoffwechsel übertritt, ist jedenfalls nicht ausgeschlossen.

Oben wurde das Cysteïn als eins der intermediären Stoffwechelprodukte erwähnt, welche den leicht abspaltbaren Schwefel der Eiweißstoffe in sich aufnehmen. Unter Berücksichtigung der Thatsache, daß diese schwefelhaltige Substanz nicht besonders leicht vom Organismus in Schwefelsäure übergeführt wird, kann es nicht auffallend erscheinen, daß geringe Anteile dieser Verbindung mehr oder weniger verändert, aber unverbrannt in den Harn übergehen. Thatsächlich wird regelmäßig ein kleiner Bruchteil des „neutralen Harnschwefels“ von einer Substanz repräsentiert, welche zweifellos dem Cysteïn sehr nahe steht [2]). Das Auftreten von Cystin unter pathologischen Verhältnissen im Harn wurde schon erwähnt (vgl. Teil I, S. 223).

Ein anderer Teil des neutralen Schwefels stammt wahrscheinlich von gewissen Körperbestandteilen, welche keine Proteïnstoffe sind, wenn sie auch zweifellos von diesen abstammen. Sie enthalten ihren Schwefel in einer Bindungsform, welche der oxydierenden Energie des Organismus nicht leicht zugänglich ist. Als solche Substanz muß vor allem das Taurin:

$$SO_2\begin{cases} C_2H_4.NH_2 \\ OH \end{cases}$$

gelten, welches als Bestandteil der Taurocholsäure (vgl. Teil I, S. 159 u. ff.), wenn auch in geringer Menge, so doch fortwährend der Ausscheidung anheimfällt. Thatsächlich ist das Taurin, wenn es vom Magen aus zur Resorption gelangt, sehr schwer verbrennbar. Es erscheint unter diesen Umständen, wenigstens beim Menschen, größtenteils als neutraler Schwefel in der Form der Taurokarbaminsäure

$$CO\begin{matrix} NH_2 \\ NH-C_2H_4-SO_3H \end{matrix}$$

im Harn [3]). Ob diese Säure wirklich im normalen Urin stets vorhanden ist, hat sich bisher nicht mit Sicherheit ermitteln lassen.

Leitet man die Galle eines Hundes durch eine Fistel nach außen ab, so daß die Taurocholsäure und mit ihr auch das Taurin vom

---

1) W. J. Smith, Ueber das Verhalten von Karbaminthiolsäure-Aethylester, Pflüger's Arch., Bd. 53, 1893, S. 481.

2) Vergl. E. Goldmann und E. Baumann, Zur Kenntnis der schwefelhaltigen Verbindungen des Harns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 254.

3) E. Salkowski, Virchow's Arch., Bd. 58, 1873, S. 461 sowie Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 6, 1873, S. 749.

Stoffwechsel ausgeschlossen werden, so nimmt die Menge des neutralen Schwefels deutlich ab, verschwindet aber niemals vollkommen. Dieser Befund muß als Beweis dafür gelten, daß nicht allein das Taurin, sondern auch andere schwefelhaltige Substanzen an der Bildung des neutralen Schwefels beteiligt sind. Umgekehrt steigt die Menge des letzteren sehr bedeutend — auch beim Menschen bis zu 40 Proz. vom Gesamtschwefel —, wenn unter pathologischen Verhältnissen der Abfluß der Galle in den Darm verhindert wird. Dasselbe läßt sich auch experimentell durch Tierversuche feststellen [1]).

Als regelmäßige Komponenten des neutralen Harnschwefels sind endlich auch Rhodanwasserstoff (CNSH), beziehungsweise dessen Salze bekannt [2]). Diese Verbindungen stammen in ihrer Hauptmenge aus den Speicheldrüsen, deren Sekret regelmäßig Rhodansalze enthält (vgl. Teil I, S. 122). Diese werden aus dem verschluckten Speichel resorbiert und gelangen so in den Harn. Zwar enthält nach neueren Untersuchungen [3]) auch der speichelfreie Magensaft Rhodanwasserstoff, aber in so minimalen Mengen (0,005 g im Liter), daß diese Quantitäten für die Ausscheidung im Harn kaum in Betracht kommen. Leitet man den Speichel vollkommen nach außen ab, so verschwinden auch die Rhodansalze aus dem Urin [4]).

Die quantitative Bestimmung des neutralen Schwefels wird in der Weise vorgenommen, daß man zunächst in ca. 20 ccm Harn die Menge des Gesamtschwefels als Bariumsulfat, nach dem Glühen des abgedampften Urins mit Aetzkali und Salpeter oder Behandlung mit rauchender Salpetersäure [5]) feststellt. Hierauf ermittelt man die Quantität der Schwefelsäure (inkl. Aetherschwefelsäuren) in einem zweiten gleichen Volumen des mit Salzsäure gekochten Harns. Aus der Differenz des gesamten und sauren Schwefels ergiebt sich die Menge des neutralen [5]).

Der specielle Nachweis des Rhodanwasserstoffs ist im Harn nicht, wie im Speichel, mit Eisenchlorid zu führen, weil auch andere Harnbestandteile, wie namentlich ameisen- und essigsaure Salze sowie die Skatolverbindungen hierauf mit Rotfärbung reagieren.

Ebensowenig läßt sich die Gegenwart von Rhodanwasserstoff im Urin beweisen durch den Nachweis des Schwefelwasserstoffs, welchen jeder Harn entwickelt, wenn man ihn mit reinstem Zink und Salz-

---

1) Vgl. Kunkel, Ueber den Stoffwechsel des Schwefels im Tierkörper, Pflüger's Arch., Bd. 14, 1877, S. 344. R. Lépine und G. Guérin, Ueber die Abstammung des schwer verbrennbaren Harnschwefels, Compt. rend., Bd. 97, 1883, S. 1074.

2) Leared, Proc. of the roy. soc. of London, Bd. 16, 1870, S. 18. R. Gscheidlen, Tageblatt der 47. Naturforscher-Vers. zu Breslau, 1874, S. 98 und Pflüger's Arch., Bd. 14, 1877, S. 401. E. Külz, Sitzungsb. d. Ges. z. Beförder. d. ges. Naturw. in Marburg, 1875, S. 76. J. Munk, Virchow's Arch., Bd. 69, 1877, S. 354 und Deutsche medizin. Wochenschr. 1877, No. 46.

3) Vgl. M. Nencki, Ueber das Vorkommen von Sulfocyansäure im Magensafte, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 28, 1895, No. 10, S. 1318.

4) R. Gscheidlen, a. a. O.

5) Vgl. H. Schulz, Pflüger's Arch., Bd. 57, 1894, S. 57, sowie P. Mohr, Ueber Schwefelbestimmung im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 556.

säure versetzt. Denn auch das Cystin und diesem nahe stehende Verbindungen geben unter diesen Umständen Schwefelwasserstoff ab.

Es ist vielmehr der Rhodanwasserstoff zu isolieren, indem man ihn aus dem mit Salpetersäure angesäuerten Harn mit Silbernitrat samt den Chloriden ausfällt. Der ausgewaschene Niederschlag wird durch Schwefelwasserstoff zerlegt und die Flüssigkeit der Destillation unterworfen. Giebt man dann zum Destillat eisenoxydhaltiges Eisenvitriol sowie Kalilauge und erwärmt, so entsteht bei nachfolgendem Ansäuern mit Salzsäure Berliner Blau [1]. Die Menge des im Rhodanwasserstoff enthaltenen Schwefels soll im allgemeinen etwa $^1/_3$ des neutralen Harnschwefels betragen.

Im Harn von Hunden und namentlich von Katzen finden sich regelmäßig neben den besprochenen Schwefelverbindungen in geringer Menge auch die Salze der **Thioschwefelsäure** [2]:

$$SO_2 \begin{matrix} OH \\ SH \end{matrix}.$$

Beim Menschen sind dieselben unter pathologischen Verhältnissen nur einmal, und zwar von Strümpell [3] im Urin eines Typhuskranken nachgewiesen worden. Normaler menschlicher Harn dagegen ist völlig frei davon [4].

Die Bedeutung dieses Vorkommens von unterschwefliger Säure ist durchaus dunkel. Nur muß sie als der Ausdruck einer unvollkommen durchgeführten Oxydation des Eiweißschwefels gelten.

Auch fein verteilter Schwefel, welchen man Hunden in den Magen einführt, und der bis zu 20 Proz. resorbiert wird, erscheint zu einem beträchtlichen Anteil als Thioschwefelsäure im Harn. Im menschlichen Urin dagegen läßt sich bei demselben Versuch zwar eine starke Vermehrung der Schwefelsäure, aber keine Thioschwefelsäure nachweisen [5]. Nur nach der Einnahme von isäthionsaurem Natron (vgl. S. 290) sah Salkowski beim Menschen neben Schwefelsäure auch unterschweflige Säure auftreten [6].

Demnach liegt es nahe, das Erscheinen der Thioschwefelsäure im Harn auf Unterschiede in der Oxydationsenergie der verschiedenen Tiere gegenüber den Schwefelverbindungen zurückzuführen. Hierfür spricht weiter der Befund, daß Taurin, welches beim Menschen und Hund unverbrannt als Taurokarbaminsäure im Urin zu Tage tritt

---

1) Vgl. J. Munk, a. a. O. Eine weitere Methode ist von Gscheidlen, a. a. O. angegeben.

2) O. Schmiedeberg, Arch. f. Heilkunde, Bd. 8, 1867, S. 425. G. Meissner, Zeitschr. f. ration. Medizin, Bd. 31, 1868, S. 322.

3) A. Strümpell, Arch. f. Heilkunde, Bd. 17, 1876, S. 390.

4) E. Salkowski, Ueber das Verhalten der Isäthionsäure im Organismus und den Nachweis der unterschwefligen Säure im Harn, Pflüger's Arch., Bd. 39, 1886, S. 209. Vgl. auch W. Presch, Ueber das Verhalten des Schwefels im Organismus und den Nachweis der unterschwefligen Säure im Menschenharn, Virchow's Arch., Bd. 119, 1890, S. 148.

5) A. Heffter, Die Ausscheidung des Schwefels im Harn, Pflüger's Arch., Bd. 39, 1886, S. 476. Salkowski, Berliner klin. Wochenschr., 1888, No. 36. W. Presch, a. a. O.

6) E. Salkowski, a. a. O.

(vgl. S. 292), beim Kaninchen oxydiert wird, indem der Schwefel dieser Substanz zum Teil als Schwefelsäure, zum Teil aber auch als unterschweflige Säure zur Ausscheidung gelangt[1]).

Macht man ferner frischen Hundeharn mit Natronlauge alkalisch, so entwickelt sich ein eigentümlicher, penetranter widerlicher Knoblauchgeruch, welcher von einer flüchtigen Schwefelverbindung herrührt, die hier anhangsweise erwähnt werden soll und nach den Untersuchungen von ABEL[2]) mit Aethylsulfid

$$\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>\!S$$

identisch ist. Dasselbe wird durch die Einwirkung des Natrons offenbar aus einer bis jetzt noch unbekannten Verbindung — vielleicht aus Thiomilchsäure[3]) — abgespalten. Da sich eine ähnlich reagierende Substanz im Darminhalt nicht vorfindet und ferner die Entwicklung von Aethylsulfid aus dem alkalisierten Harn auch im Hungerzustande der Tiere nicht verschwindet, so muß die fragliche Schwefelverbindung des Urins als ein Produkt des inneren Stoffwechsels betrachtet werden. Beim Hunde dürfte etwa ebenso viel Schwefel in dieser Form als in der Form der Thioschwefelsäure ausgeschieden werden.

Unter pathologischen Verhältnissen ist wiederholt im frisch gelassenen Harn das Auftreten von **Schwefelwasserstoff** bemerkt worden, der sich durch den Geruch, sowie dadurch zu erkennen giebt, daß über ihn gehängtes Bleipapier, besonders beim Durchleiten eines Luftstromes bald geschwärzt wird. Diese Ausscheidung von Schwefelwasserstoff oder „Hydrothionurie“ kann verschiedene Ursachen haben.

In den meisten Fällen bestand eine komplizierte Cystitis und war der trübe gelassene Harn zugleich in alkalischer Harngärung begriffen. Es lag somit nahe, die Schwefelwasserstoffbildung auf die Gegenwart specifischer Fermentorganismen zurückzuführen, welchen die Eigenschaft zukommt, aus gewissen Schwefelverbindungen des Harns Schwefelwasserstoff abzuspalten. Diese Vermutung wird zur Gewißheit durch die Thatsache, daß die Uebertragung einiger Tropfen eines solchen Harns in einen normalen, nicht zu sauren Urin genügt, um auch in letzterem alkalische Gärung neben Schwefelwasserstoffbildung entstehen zu lassen[4]).

Vermutlich kommen als Material für die Entstehung des Schwefelwasserstoffs in erster Linie jene Schwefelverbindungen des Urins in

---

1) E. SALKOWSKI, Virchow's Arch., Bd. 58, 1873, S. 461 sowie Ber. d. Deutschen chem. Ges., Bd. 6, 1873, S. 749.

2) J. ABEL, Ueber das Vorkommen von Aethylsulfid im Hundeharn etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 253 u. ff.

3) Vgl. E. BAUMANN, Ueber die schwefelhaltigen Derivate der Eiweißkörper und deren Beziehungen zu einander, ebendas., Bd. 20, 1895, S. 584. Nach einer hier entwickelten Hypothese von BAUMANN tritt vielleicht der gesamte neutrale Schwefel des Eiweißmoleküls zunächst als eine geschwefelte Asparaginsäure aus. Dieselbe könnte sehr wohl die Stammsubstanz des Cystins, Cysteïns, der Thiomilchsäure und des Aethylsulfids vorstellen.

4) J. RANKE, Lehrbuch der Physiol., 1881, S. 605.

Betracht, welche den „neutralen Schwefel“ enthalten [1]). Indessen ist es auch keineswegs ausgeschlossen, daß gewisse Bakterien existieren, welche gerade nur aus den Sulfaten des Harns durch deren Reduktion Schwefelwasserstoff bilden [2]). Dies scheint durch die Beobachtung von GOLDMANN [3]) sichergestellt, welcher konstatieren konnte, daß während fünfwöchentlicher Fäulnis eines Hundeharns sich Schwefelwasserstoff lediglich auf Kosten der Sulfate bildete, während die Menge des neutralen Schwefels hierbei gar nicht geändert wurde.

Es sind aus Schwefelwasserstoffharnen verschiedene, teils kugel-, teils stäbchenförmige Fermentorganismen isoliert worden, welche thatsächlich nicht nur verdünnte Harnstofflösungen in Ammoniumkarbonat überführten, sondern auch, in normalen eiweißfreien Harn verbracht, darin zugleich eine Bildung von Schwefelwasserstoff veranlaßten [4]).

Weiterhin sind in seltenen Fällen saure, vollkommen klare und bakterienfreie Harne mit einem Schwefelwasserstoffgehalt beobachtet worden [5]). Hier handelte es sich offenbar um eine Diffusion des Gases in die Blase aus benachbarten Jaucheherden. Wohl immer ist hierbei auch allgemeine Schwefelwasserstoffvergiftung beobachtet worden.

Daß sich endlich beim Durchbruch von zersetztem Eiter oder Kot in die Harnwege, neben anderen Eiweißfäulnisprodukten, auch Schwefelwasserstoff im Urin findet, ist selbstverständlich und hat mit der eigentlichen Hydrothionurie nichts zu thun.

Die in jedem Harn sehr reichlich vorhandene **Phosphorsäure** entstammt im wesentlichen unseren Nahrungsmitteln. Nur ein sehr kleiner Anteil derselben wird im tierischen Organismus durch die Verbrennung von Nukleïnen, Lecithinen und Protagonen gebildet. Dementsprechend haben die Versuche ergeben, daß die Menge der Phosphorsäure im Harn ganz vorwiegend von der Quantität der in der Nahrung vorhandenen resorbierbaren Phosphate abhängig ist [6]). Sie wird bei animaler Kost, welche reichlich Kaliumphosphat enthält, gesteigert und sinkt bei vegetabilischer Nahrung. Dies erklärt sich aus dem Umstande, daß in den Pflanzen die Phosphorsäure fast lediglich als Calciumphosphat vorkommt, welches nur zum allergeringsten Teile zur Resorption gelangt, während die Hauptmenge desselben

---

1) Vergl. F. MÜLLER, Ueber Schwefelwasserstoff im Harn, Berliner klin. Wochenschr., 1887, No. 23, S. 437. E. SALKOWSKI, Ueber die Entwicklung von Schwefelwasserstoff im Harn und das Verhalten des Schwefels im Organismus, Berliner klin. Wochenschr., 1888, No. 36, S. 723.

2) Vergl. E. SALKOWSKI, a. a. O.

3) E. GOLDMANN, Ueber das Schicksal des Cysteïns etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 272.

4) Vergl. F. MÜLLER, a. a. O. TH. ROSENHEIM und H. GUTZMANN, Zur klinischen Würdigung und Genese der Schwefelwasserstoffausscheidung im Urin, Deutsche medizin. Wochenschr., 1888, No. 10. Vgl. auch HOLSCHEWNIKOFF, Fortschritte der Mediz., 1889, S. 207.

5) Vgl. SENATOR, Berliner klin. Wochenschr., 1868, No. 24. EMMINGHAUS, ebendas., 1872, No. 40. BONEKO, Inaug.-Diss., Jena 1887.

6) Vergl. SCHETELING, Ueber Herstammung und Ausscheidung des Kalks im gesunden und kranken Organismus, Virchow's Arch., Bd. 82, 1880, S. 437.

ungelöst bleibt und daher mit dem Kot ausgeschieden wird[1]). Deshalb ist auch der Harn der Pflanzenfresser verhältnismäßig arm an Phosphorsäure. Dagegen findet man im normalen 24-stündigen Harn des Menschen 1—8 g Phosphorsäure, im Mittel etwa 3,5 g. Außerdem kommen Phosphate regelmäßig auch gegen das Darmlumen zur Ausscheidung[2]).

Irgendwelche nachweisbare Beziehungen zwischen den im Urin ausgeschiedenen sehr wechselnden Phosphorsäuremengen und dem normalen oder pathologischen Stoffwechsel scheinen nicht zu existieren[3]), wiewohl dies wiederholt behauptet worden ist[4]).

Die Phosphorsäure ist im Harn ganz vorwiegend als Monocalciumphosphat und Magnesiumphosphat vorhanden, ein anderer Teil dagegen findet sich an Alkalien gebunden. Dies ergiebt sich aus der Thatsache, daß nach dem Alkalisieren des Harns mit Ammoniak und dem Abfiltrieren des ausgeschiedenen Niederschlages der Erdphosphate noch reichlich Phosphorsäure im ammoniakalischen Filtrat vorhanden ist, welche erst beim Zusatz von Magnesiamixtur ausfällt. Weiter ist über die Bindungsverhältnisse der Phosphorsäure noch zu bemerken, daß jeder saure menschliche Harn neben einfach- und zweifach sauren Phosphaten auch regelmäßig neutrale phosphorsaure Salze gelöst enthält[5]).

Neben der dreibasischen Phosphorsäure sind im Urin noch minimale Mengen von Glycerinphosphorsäure[6]) vorhanden. Ferner isolierte

---

1) Riesell, Ueber die Phosphorsäureausscheidung im Harn bei Einnahme von kohlensaurem Kalk, Hoppe-Seyler's mediz.-chem. Untersuch. III, 1868, S. 319. E. Lehmann, Zur Wirkung des kohlensauren Kalks und der kohlensauren Magnesia, Berliner klinische Wochenschr., 1882, S. 320. Tereg und Arnold, Pflüger's Arch., Bd. 32, 1883, S. 122. Scheteling, a. a. O. von Noorden, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 17, 1890, S. 525.

2) F. Müller, Ueber den normalen Kot des Fleischfressers, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 336.

3) Vgl. C. Voit in Hermann's Handbuch der Physiol., Bd. 6, 1881, I, S. 79—81. Feder, Zeitschr. f. Biol., Bd. 17, 1881, S. 548, sowie besonders G. Politis, Ueber das Verhältnis der Phosphorsäure zum Stickstoff im Harn bei Fütterung mit Gehirnsubstanz, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 212.

4) Vgl. besonders: Zülzer, Ueber die Ausscheidung der Phosphorsäure im Urin bei fieberhaften Krankheiten, Charité-Annalen, 1874, S. 673 sowie Virchow's Arch., Bd. 66, 1875, S. 287. Eine große Reihe anderer Autoren, welche mit Zülzer eine relative Vermehrung oder Verminderung der Phosphorsäure bei den verschiedenen Krankheiten behaupten, finden sich citiert bei Thomas in Neubauer u. Vogel's Harnanalyse, 1890, S. 260—267. Vgl. ferner Leo Liebermann, Ueber den Phosphorsäuregehalt des Pferdeharns unter physiologischen u. pathologischen Verhältnissen, Pflüger's Arch., Bd. 50, 1891, S. 57. R. Kolisch u. K. v. Stejskal behaupten eine Vermehrung der Phosphorsäure bei Pseudoleukämie. Vgl. „Ueber die durch Blutzerfall bedingten Veränderungen des Harns“, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 27, 1895, Heft 5 u. 6.

5) A. Ott, Ueber einige die Phosphate des Harns betreffende Verhältnisse, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 1—5.

6) Siehe unten.

ROCKWOOD [1]) aus 200 l eingedampften Harns noch eine andere phosphorhaltige Substanz, von welcher er glaubt, daß sie mit der in den Muskeln vorkommenden „Phosphorfleischsäure“ identisch sei.

In ihrer ganzen Menge mit der Nahrung in den Körper eingeführt wird die **Salzsäure** des Harns, welche ganz vorwiegend in der Form von Kochsalz zur Ausscheidung kommt. Geringe Mengen Chlor sind indessen im Urin den Quantitätsverhältnissen entsprechend als an Kalium gebunden anzusehen.

Die Quantität der Chloride des Harns ist unter normalen Verhältnissen lediglich von dem Kochsalz- beziehungsweise dem Chlorgehalt der eingeführten Speisen abhängig [2]). Da nämlich alle tierischen Organismen energisch bestrebt sind, den etwa 0,5 Proz. betragenden Kochsalzgehalt ihrer Säfte, ohne welchen das Leben der Zellen bald not leidet, unverändert zu bewahren (vgl. Teil I, S. 9), so folgt jeder höheren Belastung des Blutes mit Chlornatrium die Entlastung desselben durch die Nieren sozusagen auf dem Fuße [3]), und andererseits sinkt die Chlorausscheidung im Hungerzustande oder bei salzfreier Kost sogleich auf ein Minimum, indem das Blut die ihm unentbehrlichen Kochsalzmengen hartnäckig zurückhält [4]).

Füttert man ferner ein Tier mit einer qualitativ und quantitativ konstant zusammengesetzten Nahrung und entzieht ihm dann eine bestimmte Menge Blut, so sinkt die Kochsalzausscheidung trotz gleichbleibender Ernährung und wird für eine gewisse Zeit fast gleich Null. Dies erklärt sich offenbar so, daß dem entzogenen Blutquantum ein bestimmter Kochsalzgehalt entspricht. Es wirkt also der Eingriff wie eine Kochsalzentziehung. Zur Neubildung des verlorenen Blutes muß aber dasselbe Kochsalzquantum wieder in Anspruch genommen werden, und so hält der Organismus das neu zur Resorption gelangende Chlornatrium bis zum eingetretenen Ersatz des verlorenen zurück [5]).

Diese Thatsachen zeigen deutlich, daß die Nierenepithelien die Chlorausscheidung in exakter Weise regulieren, womit ein nahezu konstanter Kochsalzgehalt der Säftemasse garantiert wird.

Indessen hat das Retentionsverhältnis des Körpers für Kochsalz eine gewisse Grenze. Denn das zur Ausscheidung kommende Harnwasser reißt selbst im Kochsalzhunger stets ein wenig Chlornatrium mit sich, so daß unter diesen Umständen doch allmählich eine Ver-

---

1) C. ROCKWOOD, Ueber das Vorkommen der Fleischsäure im Harne, Du Bois' Arch., 1895, S. 1—4.

2) HEGAR, Ueber die Ausscheidung der Chlorverbindungen durch den Harn, Inaug.-Diss., Gießen 1852.

3) Vgl. FALCK, Ein Beitrag zur Physiologie des Chlornatriums, Virchow's Arch., Bd. 56, 1872, S. 315—343.

4) Vgl. KLEIN u. VERSON, Ber. d. Wiener Akad., 1867, S. 627. KEMMERICH, Pflüger's Arch., Bd. 2, 1869, S. 75. SCHENK, Anatomisch-physiologische Untersuchungen, Wien 1872. J. FORSTER, Zeitschr. f. Biol., Bd. 9, 1873, S. 297.

5) KAST, Ueber Beziehungen der Chlorausscheidung zum Gesamtstoffwechsel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 271—272. Vgl. auch MARKWALDT, Deutsche mediz. Wochenschr., 1886, S. 23. G. STICKER u. C. HÜBNER, Ueber Wechselbeziehungen zwischen Sekreten und Exkreten im Organismus, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 12, 1887, S. 140.

armung des Körpers an Chloriden durch die Diurese herbeigeführt wird, namentlich wenn man dieselbe noch künstlich durch Eingeben von viel chlorfreiem Wasser und Kalisalpeter künstlich anregt (vgl. Teil I, S. 128). Außer durch die Steigerung der Diurese, scheint durch das andauernde Eingeben von Kalisalzen an sich ein im Chlorhunger befindlicher Organismus allmählich an Kochsalz zu verarmen, was früher eingehend besprochen wurde (vgl. Teil I, S. 308 u. 309).

Unter gewissen pathologischen Verhältnissen, bei denen diarrhöische Entleerungen stattfinden oder schnell Exsudate entstehen, müssen auch diese Flüssigkeiten entsprechend schnell mit der ihnen zukommenden Menge Kochsalz versorgt werden. Daher sieht man besonders bei beginnenden Pneumonieen [1]) und Pleuritiden den Kochsalzgehalt des Urins ganz erheblich sinken. Kommt es hierauf zur Resorption der pathologischen Ergüsse, so steigt selbst bei kochsalzarmer Nahrung der Chlorgehalt des Harns mitunter in auffallender Weise an.

Uebrigens bemerkt man auch sonst bei akuten Fieberbewegungen, selbst wenn dieselben durchaus nicht mit einer Bildung von Exsudaten oder Diarrhöen einhergehen, ein auffallendes Absinken der Chlorausscheidung [2]). Diese Erscheinung beruht sicherlich zum Teil auf dem Darniederliegen der Nahrungsaufnahme und der Diurese. Indessen sind manche Autoren geneigt, auch eine specifische Retention des Chlornatriums von seiten des akut fiebernden Organismus anzunehmen, indem sie betonen, daß die in Rede stehende Chlorverminderung im Harn selbst bei nachweislich erheblicher Kochsalzresorption und normal funktionierenden Nieren zu stande komme [3]). Uebrigens scheinen nach allen vorliegenden Angaben selbst kranke Nieren, welche die organischen Harnbestandteile schwer eliminieren, für Kochsalz immer eine genügende Durchlässigkeit zu besitzen.

Merkwürdig und keineswegs aufgeklärt ist der Befund, daß die Phosphor- und Kohlenoxydvergiftung bei normal ernährten Tieren eine erhebliche Verminderung des Kochsalzes im Urin zur Folge hat, während dieselben Vergiftungen bei Tieren, welche sich im Chlorhunger befinden, umgekehrt eine Steigerung der Kochsalzausfuhr bewirken [4]). Ebenso dunkel ist die von Kast [4]) beobachtete Thatsache, daß Gifte, welche wie Pyrogallol oder Toluylendiamin eine Auflösung von Blutkörperchen herbeiführen, auch eine stark vermehrte Kochsalzausfuhr veranlassen.

Die vom Erwachsenen täglich ausgeschiedenen Kochsalzmengen dürften sich im Mittel auf 10—15 g angeben lassen.

Will man bei beginnender Pneumonie oder anderen fieberhaften Zuständen prüfen, ob der Harn einen verminderten Chlorgehalt zeigt, so kann eine annähernde Schätzung genügen. Zu diesem Zweck hält

---

1) W. Redtenbacher, Beobachtungen am Harn bei Lungenentzündungen, Wiener Zeitschrift, 1850, S. 373.

2) Traube, Die Symptome der Krankheiten des Resorptions- und Cirkulationsapparates, Berlin 1867, S. 114. Rosenstein, Virchow's Arch., Bd. 43, 1868, S. 377.

3) Röhmann, Ueber Ausscheidung der Chloride im Fieber, Zeitschr. f. klin. Mediz., Bd. 1, 1879, S. 513. Vgl. auch Leube-Salkowski, Lehre vom Harn, 1882, S. 174, 464 u. 465.

4) Kast, a. a. O. S. 273—283.

man nach einem Vorschlage von Hammarsten eine konzentrierte Silbernitratlösung von etwa 12 Proz. vorrätig. Wird von derselben ein Tropfen in normalen, mit Salpetersäure stark angesäuerten Urin fallen gelassen, so bildet sich ein kompaktes, käsiges Klümpchen von Chlorsilber, welches zu Boden fällt, während die darüber stehende Flüssigkeit fast klar bleibt. In abnorm kochsalzarmen Harnen dagegen erhält man bei demselben Verfahren eine viel weniger kohärente Fällung, bis endlich der Harn bei sehr geringem Chlorgehalt nur milchig getrübt wird.

Quantitative Chlorbestimmungen im Harn wurden früher sehr häufig ausgeführt, um für die Liebig'sche Stickstoffbestimmung die Kochsalzkorrektur (vgl. S. 242) anstellen zu können. Da indessen diese Methode der Stickstoffbestimmung jetzt kaum noch Verwendung findet, hat auch die Chlorbestimmung im Harn ihre praktische Bedeutung verloren.

Soll dieselbe dennoch ausgeführt werden, so bedient man sich zweckmäßig der Volhard'schen Methode [1]), nach welcher zunächst das gesamte Chlor aus einer abgemessenen und dann mit Salpetersäure stark angesäuerten Harnportion mittels überschüssiger titrierter Silbernitratlösung ausgefällt wird. Hierauf filtriert man genau die Hälfte der sauren Flüssigkeit ab und bestimmt in derselben das Silbernitrat durch Zurücktitrieren mit einer Rhodanammoniumlösung, welche denselben Wirkungswert wie die Silberlösung besitzt, wobei man als Indikator chlorfreies Eisensulfat benutzt. Aus den erhaltenen Werten läßt sich der Chlorgehalt des Harns leicht berechnen.

Kohlensäure enthält jeder normale saure Harn. Die Menge des Gases beträgt im Liter etwa 40—50 ccm [2]), und zwar ist die Kohlensäure größtenteils absorbiert und läßt sich daher durch einen Luftstrom austreiben, nur geringe Quantitäten des Gases mögen auch als saure Karbonate vorhanden sein. Nach dem Genuß großer Flüssigkeitsmengen sinkt die Kohlensäuremenge des Urins ganz auffallend und erreicht dann sehr geringe Werte.

Je mehr die Reaktion eines Harns durch die Zunahme der fixen Alkalien sich der Neutralität nähert und dann alkalisch wird, um so mehr scheint auch sein Gehalt an Kohlensäure zuzunehmen, indem sich speciell die Quantität der sauren Karbonate vermehrt. So enthalten deutlich alkalische Urine etwa 100 ccm Kohlensäure im Liter, die sich kaum zur Hälfte direkt durch einen Luftstrom in Barytwasser übertreiben läßt, während der Rest aus dem Harn nur nach dem Zusatz einer Säure entweicht.

Eine viel stärkere Zunahme der Kohlensäure des Urins beobachtet man natürlich nach der absichtlichen Einnahme von Natriumbikarbonat oder von pflanzensauren Alkalien. Aus demselben Grunde finden sich auch im Pflanzenfresserharn oft enorme Mengen von kohlensauren Salzen, sowohl lösliche kohlensaure Alkalien, als auch unlös-

---

1) Volhard, Annal. der Chem. und Pharm., Bd. 190, 1877, S. 1. Diese Methode ist ausführlich beschrieben bei E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 285. Eine andere direkte Chlorbestimmung im Harn hat neuerdings E. Bödtker vorgeschlagen. Vgl. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 193.

2) Vgl. C. Wurster und A. Schmidt, Ueber den Kohlensäuregehalt des menschlichen Harns, Physiol. Centralbl., Bd. 1, 1887, S. 421—452.

liche alkalische Erdkarbonate, so daß beim Zusatz einer Säure zu Pferde- oder Rinderharn oft durch die entweichende Kohlensäure eine ungemein starke Schaumbildung hervorgerufen wird.

Endlich wird eine deutliche Vermehrung der einfach absorbierten Kohlensäure im Harn von Fiebernden behauptet [1]).

Aus der pflanzlichen Nahrung können Spuren von löslichen Verbindungen der **Kieselsäure** und **Flußsäure** in den Urin gelangen, deren Vorkommen in der Harnasche übrigens wohl mehr vermutet, als sicher nachgewiesen ist [2]).

Dagegen kommen zweifellos in fast allen menschlichen Urinen geringe Menge von **salpetersauren Salzen** vor [3]), die gleichfalls lediglich mit vegetabilischen Speisen in den Organismus eingeführt werden. Denn die Salpetersäure verschwindet stets vollkommen aus dem Urin nach der einseitigen Ernährung mit nitratfreien Lebensmitteln, wie Milch, Weißbrot und Fleisch, sowie im Hunger [4]).

Die mit dem Harn ausgeschiedenen Nitrate werden bei längerem Stehen durch die reduzierende Wirkung gewisser Bakterien in salpetrigsaure Salze übergeführt. Letztere kommen im frischen Harn nie vor, sind dann aber nach begonnener Harngärung eine Zeitlang nachweisbar, um endlich mit fortschreitender Fäulnis infolge einer weiteren Reduktion wieder zu verschwinden [5]).

Zum Nachweis der Salpetersäure kann man nach der Methode von Weyl [6]) etwa 200 ccm Harn mit 30—40 ccm konzentrierter reiner Schwefelsäure oder Salzsäure auf dem Sandbade destillieren. Hierbei geht die vorhandene Salpetersäure durch die Einwirkung reduzierender Harnbestandteile in salpetrige Säure über, welche in verdünnter Natronlauge aufgefangen wird. Das Destillat giebt infolgedessen Blaufärbung mit angesäuertem Jodkaliumstärkekleister, eine Gelbfärbung mit Metaphenylendiamin und endlich eine schöne Rotfärbung nach dem Uebersättigen mit verdünnter Schwefelsäure und Sulfanilsäure, wenn man dieser sauren Mischung nach etwa 10 Minuten noch eine Lösung von salzsaurem Naphtylamin hinzufügt.

Soll die Gegenwart von salpetriger Säure in einem faulenden Urin konstatiert werden, so fügt man von demselben kleine Mengen zu einer sehr verdünnten, mit Schwefelsäure angesäuerten Jodkaliumstärkelösung. Doch ist die Reaktion bei weitem nicht so scharf wie in einer wäßrigen Nitritlösung [7]).

---

1) J. Planer, Zeitschr. der Gesellschaft der Aerzte in Wien, 1859, S. 465. Ewald, Arch. f. Anat. und Physiol., 1873, S. 1.

2) Berzelius, Ueberblick über die Zusammensetzung der tierischen Flüssigkeiten, aus dem Englischen von Schweigger, Nürnberg 1814.

3) Bence Jones, Philosoph. Transact., 1851, S. 499. E Wulffius, Ueber den Nachweis von Salpetersäure im Harn, Inaug. Diss., Dorpat 1861. Schönbein, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 92, 1864, S. 152.

4) F. Röhmann, Ueber die Ausscheidung von Salpetersäure und salpetriger Säure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 237.

5) Vgl. Röhmann, a. a. O.

6) Vgl. Th. Weyl, Ueber die Nitrate des Tier- und Pflanzenkörpers, Virchow's Arch., Bd. 96, 1884, S. 467. Zur quantitativen Bestimmung der Nitrate des Harns dient die von F. Schulze angegebene Methode. Vgl. hierüber F. Röhmann, a. a. O.

7) Schönbein, sowie Röhmann, a. a. O. S. 241.

Hier mag auch das Wasserstoffsuperoxyd Erwähnung finden, welches manche Reaktionen mit der salpetrigen Säure teilt. Jeder Harn scheint Wasserstoffsuperoxyd, wenn auch in wechselnder Menge, zu enthalten [1]), ohne daß über die Bedeutung dieser Substanz auch nur Vermutungen ausgesprochen wären. Sobald sich infolge beginnender Fäulnis Nitrite in einem Urin bilden, verschwindet das Wasserstoffsuperoxyd.

Von basischen Stoffen finden sich im Harn: Kali, Natron, Kalk und Magnesia, während die Spuren von Eisenoxyd, welche die Harnasche regelmäßig enthält, auf gewisse eisenhaltige organische Verbindungen des Urins zurückzuführen sind (vgl. Teil I, S. 172).

Die **Alkalien** sind im menschlichen Urin in demselben Verhältnis vertreten wie in der gemischten Nahrung des Menschen, so daß fast doppelt so viel Natron (4—6 g pro die) als Kali zur Ausscheidung kommt [2]). Je mehr die Kost vorwiegend aus Fleisch besteht, um so mehr nähern sich die Werte für Kali denjenigen für Natron [3]). Viel Kali enthalten auch die Gemüse und Kartoffeln, während die tierischen Säfte die natronreichsten Nahrungsmittel vorstellen [4]).

Wird keine Nahrung aufgenommen, so kehrt sich das normale Verhältnis der beiden Alkalien im Harn um [5]), weil die Kochsalzausscheidung unter diesen Umständen, wie oben erörtert wurde, sistiert wird, während dagegen die kaliumphosphatreichen Gewebe des Organismus fortwährend weiter zerfallen.

Diese Erscheinung ist natürlich noch ausgeprägter im Fieber [6]), wo bei darniederliegender Nahrungsaufnahme ein gesteigerter Eiweißzerfall stattfindet. Kommt es dagegen zur Rekonvalescenz, so übersteigt wohl infolge gesteigerter Nahrungsaufnahme und vielleicht aus anderen, noch nicht aufgeklärten Gründen (vgl. S. 299) die Ausscheidung des Natrons diejenige des Kalis in noch weit höherem Grade als beim Gesunden [7]).

Von den mit der Nahrung in den Körper eingeführten **Kalksalzen** wird das in neutralen und alkalischen Flüssigkeiten unlösliche Tricalciumphosphat nur zum geringsten Teile und nur insoweit resorbiert, als es durch den Magensaft in saures Calciumphosphat übergeführt wird. Aber auch von diesem und den übrigen in Wasser

---

1) Schönbein, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 92, 1864, S. 168. Ueber den Nachweis des Wasserstoffsuperoxyds, vgl. Hoppe-Seyler und Thierfelder, Handbuch der physiologisch-chemischen Analyse, 1893, S. 340, sowie Neubauer-Vogel's Harnanalyse, 1890, S. 26.

2) Vgl. E. Salkowski, Untersuchungen über die Ausscheidung der Alkalisalze, Virch. Arch., Bd. 53, 1871, S. 215.

3) Vgl. Bunge, Lehrbuch der physiol. Chemie 1894, S. 327.

4) Vgl. die Tabelle bei Bunge, a. a. O. S. 115.

5) Vgl. namentlich den Bericht über die Ergebnisse des an Cetti ausgeführten Hungerversuchs bei J. Munk, Berliner klinische Wochenschr. 1887, S. 432.

6) Vgl. E. Salkowski, a. a. O. S. 221. Zülzer, Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1877, Nr. 42 und 43. Röhmann, Ueber Ausscheidung der Chloride im Fieber, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 1, 1879, S. 513.

7) E. Salkowski, Ueber die Ausscheidung der Alkalisalze in der Rekonvalescenz, Virchow's Arch., Bd. 88, 1881, S. 391.

löslichen Kalksalzen, welche thatsächlich zur Aufsaugung gelangen, erscheint meist nur ein kleiner Bruchteil im Harn. Die bei weitem größte Quantität der löslichen und resorbierten Kalksalze beschreibt vielmehr einen intermediären Kreislauf und kommt in den tieferen Darmpartien durch die hier liegenden Drüsen der Schleimhaut gegen den Verdauungskanal in wechselnden Mengen wieder zur Ausscheidung [1]), und zwar teilweise in der Form von phosphosaurem Kalk. Dasselbe beobachtet man auch bei subkutaner Einverleibung von löslichen Kalksalzen [2]). Es geben somit die Kalkmengen des Harns keineswegs einen Maßstab für die Resorptionsverhältnisse dieser Base. Dennoch kann man aus leicht erklärlichen Gründen die Kalkmenge des Urins erheblich steigern durch Eingeben leicht löslicher Kalkverbindungen [3]), noch einfacher durch Zugeben von verdünnter Salzsäure zur Nahrung [4]), aber auch deutlich durch reichliches Wassertrinken [5]), während umgekehrt beim Zusatz von phosphorsaurem Natron zu den Speisen ein sehr bedeutendes Absinken der Kalkausscheidung zu beobachten ist [6]).

Es existieren Angaben, welche eine Beschränkung der Kalkausscheidung durch die Nieren im Fieber und ein Absinken, beziehungsweise ein Ansteigen derselben bei verschiedenen anderen pathologischen Zuständen behaupten [7]). Indessen ist bei diesen Befunden auf die darniederliegende Nahrungsaufnahme Rücksicht zu nehmen, sowie zu bedenken, daß auch beim Gesunden das Verhältnis des im Harn vorhandenen zu dem im Kot ausgeschiedenen Kalke ein wechselndes ist, welches nicht nur von der Beschaffenheit der Nahrung und der damit verbundenen Reaktion des Harns [8]), sondern selbst in hohem

---

1) Vgl. Heiss, Zeitschr. f. Biol., Bd. 12, 1876, S. 165. Perl, Ueber die Resorption der Kalksalze, Virchow's Arch., Bd. 74, 1878, S. 65. J. Bertram, Ueber die Ausscheidung der Phosphorsäure bei den Pflanzenfressern, Zeitschr. f. Biol., Bd. 14, 1878, S. 336. Tereg und Arnold, Das Verhalten der Kalkphosphate im Organismus des Fleischfressers, Pflüger's Arch., Bd. 32, 1883, S. 122. J. Forster, Beiträge zur Kenntnis der Kalkresorption im Tierkörper, Arch. f. Hygiene, Bd. 2, 1884, S. 385. J. Bijl, Inaug.-Diss. Heidelberg 1884. Fritz Voit, Beiträge zur Frage der Sekretion und Resorption im Dünndarm, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 11, 1892, S. 387—397.

2) Vgl. Tereg und Arnold, a. a. O., sowie G. Rüdel, Ueber die Resorption und Ausscheidung des Kalkes, Arch. f. exp. Path. und Pharmak., Bd. 33, 1894, S. 87.

3) Vgl. Perl, Ueber die Resorption der Kalksalze, Virchow's Arch., Bd. 74, 1878, S. 65. G. Rüdel, Ueber die Resorption und Ausscheidung des Kalkes, Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 33, 1894, S. 81 und 82, sowie J. Rey, ebendas., Bd. 35, 1895, S. 295.

4) Scheteling, Ueber die Herstammung und Ausscheidung des Kalkes im gesunden und kranken Organismus, Virchow's Arch., Bd. 82, 1880, S. 437. G. Rüdel, a. a. O. S. 85 und 86.

5) Scheteling, a. a. O.

6) G. Rüdel, a. a. O. S. 83.

7) Vgl. besonders Beneke, Pathologie des Stoffwechsels, Berlin 1874, S. 355. Senator, Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1877, S. 389. Zülzer, Harnanalyse, 1880, S. 127.

8) Vgl. Scheteling, a. a. O. Ueber die geringe Kalkausscheidung

Maße davon abhängt, ob das betreffende Individuum in der Ruhe verharrt oder sich mehr oder weniger bewegt. In letzterem Falle kann die Kalkausscheidung im Harn bis auf den halben Wert des Ruhezustandes herabsinken [1]). Auch die angeblich nachweisbare Verminderung der Kalkausscheidung bei Schwangeren [2]), sowie andererseits die Vermehrung derselben im Hungerzustande [3]) verdienen aus denselben Gründen berechtigtes Mißtrauen.

In den meisten Fällen kann man sich vorstellen, daß der im sauren Harn vorhandene Kalk in seiner ganzen Menge an Phosphorsäure gebunden ist, und zwar handelt es sich offenbar um das in Wasser lösliche Monocalciumphosphat. In weniger sauren Urinen muß indessen daneben wohl auch mehr oder weniger Dicalciumphosphat vorhanden sein, welches zwar in reinem Wasser sehr schwer löslich ist, aber nach den Befunden von Ott [4]) von Flüssigkeiten aufgenommen wird, welche gleichzeitig Monoalkaliphosphat und Chlornatrium enthalten. Kocht man eine derartige schwach sauer reagierende Mischung, so scheidet sich unlösliches neutrales Calciumphosphat aus, offenbar unter Abspaltung von Phosphorsäure. Dieselbe Bildung eines unlöslichen Calciumphosphatniederschlages beobachtet man häufig auch beim Sieden schwach saurer Harne oder solcher Urine, denen man durch vorsichtigen Zusatz von Natronlauge eine schwach saure Reaktion verliehen hat. Daß für diese Erscheinung der Calciumphosphatausscheidung in manchen Fällen die von Ott gegebene Erklärung zutrifft, ist wohl sicher. Häufig scheint indessen auch ein reichlicher Gehalt des Harns an Kohlensäure hierfür verantwortlich zu sein, welche das Calciumphosphat in Lösung hält, um es beim Sieden der Flüssigkeit ausfallen zu lassen. Zu Gunsten dieser Annahme würde die Thatsache sprechen, daß oft der vorher schwach saure Urin nach dem Kochen und der Sedimentbildung deutlich alkalisch reagiert. Die Löslichkeit des neutralen Calciumphosphats in Kohlensäure ist übrigens leicht zu demonstrieren, wenn man in eine Flasche mit künstlichem Selterswasser fein gepulverten phosphorsauren Kalk giebt und das Gefäß wieder schließt. Filtriert man nach einigen Tagen die Flüssigkeit, so mischt sie sich in allen Verhältnissen mit saurem Harn, ohne daß eine Trübung entsteht. Kocht man aber die Lösung, so bildet sich ein Niederschlag von Calciumphosphat.

Einige Male hat man ein reichliches Sediment von Gypskrystallen in der Form büschelförmig vereinigter Prismen nach kurzem Stehen saurer Harne wahrgenommen, woraus sich schließen läßt, daß unter

---

im Harn bei Pflanzenfressern vgl. Henneberg, Beiträge zur rationellen Fütterung der Wiederkäuer, 1870, S. 230. Stohmann, Biologische Studien, 1. Heft, 1873, S. 150. J. Bertram, Ueber die Ausscheidung der Phosphorsäure bei den Pflanzenfressern, Zeitschr. f. Biol., Bd. 14, 1878, S. 336.

1) G. Hoppe-Seyler, Ueber die Ausscheidung der Kalksalze im Urin, mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zu Ruhe und Bewegung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 161. Hier finden sich zahlreiche Litteraturangaben.

2) Donné, Gaz. méd. de Paris, 1841, Nr. 22. Senator, a. a. O. S. 401.

3) J. Munk, Berliner klin. Wochenschr., 1887, Nr. 24, S. 432.

4) A. Ott, Ueber einige die Phosphate des Harns betreffende Verhältnisse, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 5—10.

Umständen der Kalk auch vorwiegend an Schwefelsäure gebunden sein kann. Da die absolute Menge der Schwefelsäure keineswegs gesteigert war, läßt sich diese Erscheinung nur auf eine verminderte Ausscheidung der Alkalien zurückzuführen, so daß dieselben zur Sättigung der Schwefelsäure nicht hinreichten[1]).

Im allgemeinen findet man im 24-stündigen menschlichen Urin etwa 0,2—0,4 g Calciumoxyd[2]).

An **Magnesia** enthält der menschliche Harn im allgemeinen mehr, sogar doppelt so viel als an Kalk[3]). Dies beruht vielleicht zum Teil auf der nicht vollkommenen Unlöslichkeit der phosphorsauren Magnesia selbst in neutralen Flüssigkeiten. Ferner aber enthalten auch die meisten unserer Nahrungsmittel, mit Ausnahme der Milch und der Eier, sehr erheblich mehr Magnesia als Kalk[4]). Die Magnesia der Nahrung wird offenbar nur zum Teil resorbiert, scheint dann aber gegenüber dem Kalk in einem verhältnismäßig höherem Prozentsatz in der Form von saurem Magnesiumphosphat durch die Nieren eliminiert zu werden[5]).

Im Hungerzustande fand Munk[6]) im Harn etwa doppelt so viel Kalk als Magnesia, so daß unter diesen Umständen sich das normale Verhältnis zwischen den beiden alkalischen Erden umzukehren scheint. Dieser Befund wird aus der fehlenden Zufuhr von überschüssigen Magnesiumsalzen leicht verständlich.

Schließlich soll aber auch erwähnt werden, daß nach Analysen von Bunge[7]) trotz der Ernährung mit den magnesiumreichsten und kalkärmsten Nahrungsmitteln, nämlich Fleisch und Brot, auch Harne gefunden wurden, die im Gegensatz zu den obigen Angaben erheblich weniger Magnesia als Kalk enthielten.

Während sich die Bestimmung des Natrons und Kalis im Harn nur nach dem Veraschen des eingedampften Urins bewerkstelligen läßt, kann man den Kalk und die Magnesia sowohl in der Asche, als auch direkt aus dem Harn als Calciumoxalat, beziehungsweise Magnesiumammoniumphosphat quantitativ ausfällen.

Das unter krankhaften Verhältnissen häufig zu beobachtende Auftreten von **Traubenzucker** im Urin[8]) muß etwas eingehender besprochen werden. Denn seit den Tagen Cl. Bernard's[9]) hat diese

---

1) Valentiner, Centralbl. f. d. medizin. Wissensch., 1863, S. 913. Fürbringer, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 20, S. 521.

2) Vgl. Soborow, Ueber die Kalkausscheidung im Harn, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1872, Nr. 39, S. 609. Scheteling, Virchow's Arch., Bd. 82, 1880, S. 437. Senator, Charité-Annal., 1882, S. 397.

3) Vgl. Neubauer, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 67, 1855, S. 65.

4) Vgl. die Tabelle bei Bunge, Lehrbuch d. physiol. Chem., 1894, S. 100.

5) Vgl. Heiss, Zeitschr. f. Biol., Bd. 12, 1876, S. 165.

6) J. Munk, Berliner klin. Wochenschr., 1887, S. 432 sowie „Zur Kenntnis des Stoffverbrauchs beim hungernden Hunde", Pflüger's Arch., Bd. 58, 1894, S. 335.

7) Bunge, a. a. O. S. 327.

8) Zucker wurde schon 1674 von Thomas Willis im Urin vermutet.

9) Die Anschauungen Cl. Bernard's über diesen Gegenstand finden

Erscheinung das Interesse der Physiologen kaum weniger in Anspruch genommen, als dasjenige der Pathologen. Und in der That würden mit der Erkenntnis aller Ursachen dieses pathologischen Symptoms zugleich manche normale Vorgänge im Organismus unserem Verständnis erheblich näher gerückt werden, als dies bisher der Fall ist. Dementsprechend hat denn auch die Litteratur über diesen Gegenstand einen enormen Umfang erreicht, ohne daß wir indessen über die Frage der Glykosurie in allen ihren wechselnden Formen einen befriedigenden Aufschluß besäßen.

Traubenzucker findet sich, wie jetzt zweifellos feststeht, spurweise in jedem normalen Harn [1]). Denn aus 5—6 Liter Urin gesunder Männer wurde durch die Fällung mittels Bleisalzen und Ammoniaks (vgl. Teil I, S. 52) mit nachfolgender Zersetzung des Niederschlages durch Schwefelwasserstoff Traubenzucker isoliert und letzterer in der Lösung durch Phenylhydrazin, die Rechtsdrehung, die Gärung mit Hefe und durch die Reduktion von alkalischer Kupfer- und Wismutlösung mit Sicherheit nachgewiesen, wiewohl direkt in den betreffenden Urinen die gebräuchlichen Zuckerreaktionen versagten [2]).

Dagegen entsteht eine unmittelbar nachweisbar deutliche Glykosurie auch bei völlig gesunden Menschen und Tieren, wie schon Teil I, S. 261 ausgeführt wurde, nach überreichlichem Genuß von Zuckerlösungen. Diese „alimentäre Zuckerausscheidung“ haben wir mit Rücksicht auf die Ginsberg'schen Befunde (vgl. Teil I, S. 241 u. 262) in der Weise erklärt, daß unter diesen Umständen die Zuckerlösungen teilweise ihren normalen Resorptionsweg durch die Blutkapillaren der Darmwand verfehlen, in die Lymphbahnen gedrängt werden und so, ohne die Leber zu passieren, in abnormer Menge ins Blut gelangen, weshalb sie der Ausscheidung durch die Nieren anheimfallen. Nach meiner Erfahrung ist die Neigung zu dieser alimentären Glykosurie individuell sehr verschieden und in einzelnen Fällen sehr stark ausgeprägt. Es giebt gesunde Personen, die nach beliebigem Brot- oder Kartoffelgenuß zu keiner Tageszeit direkt nachweisbare Zuckermengen zur Ausscheidung bringen, während in ihrem Harn oft

---

sich in den „Vorlesungen über Diabetes“, Paris 1877 (übersetzt von C. Posner, Berlin 1878).

1) Brücke, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 29, 1858, S. 346. Recht erhebliche Zuckermengen finden sich dagegen regelmäßig im embryonalen Harn, namentlich in den späteren Stadien des Fötallebens. Diese Erscheinung ist noch keineswegs aufgeklärt. Vgl. hierüber Cl. Bernard, Compt. rend., Bd. 48, 1859 sowie „Vorlesungen über Diabetes“, deutsch von Posner, 1878, S. 320. Moriggia, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1875, S. 154.

2) Vgl. Moritz, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 46, 1890, S 252—258. Hier findet sich auch die ältere Litteratur vollständig angeführt. Eine andere Isolierungsmethode des Traubenzuckers aus normalem Harn ist die von Baumann vorgeschlagene Fällung mittels Benzoylchlorids und die nachfolgende Verseifung des Glykosobenzoats mittels Natriumäthylats. Vgl. hierüber E. Baumann, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 19, 1886, No. 18, S. 3218, ferner Wedenski, Zur Kenntnis der Kohlehydrate im normalen Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 122. K. Baisch, ebendas., Bd. 18, 1894, S. 193 sowie Bd. 19, 1895, S. 348—357.

sämtliche Zuckerreaktionen, namentlich auch die Gärungsprobe, sehr deutlich eintreten, wenn sie zum Frühstück oder Mittagstisch auch nur $^1/_2$—1 Liter Exportbier zu sich nehmen. Aehnliche Beobachtungen haben KRATSCHMER und MORITZ [1]) mitgeteilt. Letzterer vermochte nach reichlichen Soupers mit Gefrorenem und Champagner bei etwa der Hälfte von völlig gesunden Teilnehmern 0,1—0,3 Proz. Traubenzucker im Harn nachzuweisen. Auch NYLANDER [2]) giebt bereits an, daß von 100 darauf untersuchten Personen nicht weniger als 14 direkt nachweisbare Zuckermengen in ihrem Harn aufwiesen.

Dieser alimentären Glykosurie steht die *pathologische Zuckerausscheidung* gegenüber, bei welcher abnorme Mengen von Glykose auch dann im Harn gefunden werden, wenn Zucker als solcher in der Nahrung völlig ausgeschlossen ist. Denn selbst nach überreichlichem Genuß von Stärke tritt bei gesunden Menschen und Tieren niemals Glykosurie auf [3]), vielmehr gelangt das überschüssige Kohlehydrat unverdaut mit dem Kot zur Ausscheidung [4]).

Die *Wahl der Zuckerproben* (vgl. Teil I, S. 54) für den Nachweis einer abnormen Glykosurie richtet sich nach den äußeren Umständen. Kann in dem gesetzten Falle nur eine einzelne Harnportion untersucht werden, und sind die Ernährungsverhältnisse des betreffenden Individuums unbekannt, wie z. B. nach einer Gehirnerschütterung, so muß außer den Reduktionsproben noch die Gärungsprobe angestellt werden, weil sie von allen bekannten Stoffen nur den eigentlichen Zuckern zukommt, während die bequemeren Reduktionsproben bei der Gegenwart von mancherlei heterogenen Substanzen, namentlich von Arzneistoffen, positiv ausfallen können, ohne daß Zucker in abnormer Menge sich vorfindet.

Dagegen kann die Gärungsprobe entbehrt werden, falls es sich nicht um die Feststellung einer akuten traumatischen Glykosurie handelt, vielmehr die Ernährungsverhältnisse des Patienten längere Zeit kontrolliert werden können. Verhält sich z. B. der Morgenharn eines Individuums, welches am Abend vorher keine Kohlehydrate genossen hat, gegen die Reduktionsproben durchaus negativ, während nach einem Frühstück von 100 g Weißbrot bei Ausschluß jeder Medikation die nächsten Harnportionen gegen alkalische Kupfer- und Wismutlösung deutlich reduzierende Eigenschaft zeigen, so müssen letztere ohne weiteres auf die Gegenwart von abnormen Traubenzuckermengen bezogen werden.

Zum *Nachweis des Traubenzuckers mit Hilfe der Hefegärung* [5]) werden jetzt allgemein die käuflichen, aus Glas gefertigten Gärungsröhrchen verwendet. Man füllt einen derartigen Apparat mit dem zu untersuchenden, vorher in einer Eprouvette mit etwas Hefe zu einer Emulsion durchgeschüttelten Harn in der Weise, daß der lange Schenkel des U-förmigen Rohres damit völlig angefüllt ist.

---

1) KRATSCHMER, Zur Frage der Glykosurie, Mediz. Centralbl., 1886, S. 257, sowie MORITZ, a. a. O. S. 269—271.

2) NYLANDER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1883, S. 181.

3) Vgl. WORM-MÜLLER, Pflüger's Arch., Bd. 34, 1884, S. 576. K. MIURA, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 14, 1896, S. 284.

4) F. HOFMEISTER, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 26, 1890, S. 355.

5) Diese Methode wurde schon 1791 von PETER FRANK vorgeschlagen.

Hält man hierauf den Apparat während 18—20 Stunden auf einer Temperatur von 25—30° C, so beginnt die Gärung, und die hierbei entwickelte Kohlensäure sammelt sich in der Kuppe des Glasrohres an, während die Flüssigkeit allmählich in den birnenförmig erweiterten Raum des kurzen Schenkels hinuntergedrückt wird. Zum Nachweis der Kohlensäure kann man endlich den offenen Schenkel des Gläschens bis zum Rande mit Kalilauge füllen und mit dem Daumen verschließen. Beim Umschütteln verschwindet die Gasblase, falls dieselbe aus Kohlensäure besteht, und der Finger wird mehr oder weniger fest angesaugt.

Durch diese Gärungsprobe lassen sich noch 0,05 g Traubenzucker durch eine entstehende große Gasblase unzweifelhaft im Harn nachweisen [1]). Dennoch bedarf es zur völligen Sicherstellung des Resultates einiger Vorsichtsmaßregeln. Denn auch normaler Harn entwickelt, mit Hefe versetzt, in der Wärme eine geringe Menge Kohlensäure, welche zum Teil im Urin gelöst war, dann aber auch durch die Vergärung der regelmäßig im Harn vorhandenen Zuckerspuren und besonders durch die sogenannte Selbstgärung der Hefe entsteht. Letztere erklärt sich wahrscheinlich aus dem Umstande, daß fortwährend minimale Mengen der aus Cellulose bestehenden Hefemembran in vergärenden Traubenzucker übergeführt werden. Es bedarf dabei immer eines Kontrollversuches mit normalem Harn, welcher mit demselben Quantum Hefe versetzt wird wie im Hauptversuch. Die Gasentwickelung in dem letzteren muß jedenfalls bei Gegenwart von abnormen Zuckermengen die Gasansammlung in dem Kontrollversuche mit normalem Harn ganz erheblich übertreffen. Ferner ist es zweckmäßig, den zur Untersuchung bestimmten zuckerverdächtigen Urin vorher durch etwa 10 Minuten langes Auskochen völlig gasfrei zu machen.

Ein weiterer Kontrollversuch mit verdünnter Zuckerlösung ist geboten, um die Gärtüchtigkeit der Hefe zu prüfen.

Saure Harne sind direkt zur Vergärung geeignet, während alkalische vorher mit etwas Weinsäure schwach angesäuert werden müssen, da sie im anderen Falle leicht in Fäulnis geraten, während bei saurer Reaktion die Hefepilze über die Bakterien stets die Oberhand gewinnen (vergl. Teil I, S. 87).

Praktisch füllt man also für die Gärungsprobe 3 Röhrchen, das 1. mit dem zu untersuchenden, vorher ausgekochten Harn, das 2. mit normalem Urin und das 3. mit etwas in Brunnenwasser gelöstem Traubenzucker, nachdem vorher gleiche Volumina der 3 verschiedenen Flüssigkeiten mit annähernd gleichen Mengen Hefe zu Emulsionen durchgeschüttelt wurden. Die Röhrchen werden dann bis zum völligen Entweichen der in den Flüssigkeiten durch das Schütteln mit Hefe hineingelangten Luft etwa eine Viertelstunde lang mit den geschlossenen Enden nach unten in Stative gespannt, hierauf etwas nachgefüllt und endlich auf den Brütofen gestellt. Uebertrifft nach 24 Stunden die Gasansammlung im 1. Röhrchen ganz auffallend diejenige im 2. Röhrchen, und ist auch im 3. Röhrchen durch Gasentwickelung die Flüssig-

---

1) Vgl. Einhorn, Die Gärungsprobe zum qualitativen Nachweis von Zucker im Harn, Virchow's Arch., Bd. 102, 1885, S. 263. Kobrak, Zum Nachweis kleiner Zuckermengen im Harn, Inaug.-Dissert., Breslau 1887. F. Moritz, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 46, 1890, S. 258—261.

keit stark gesunken, so enthält der im 1. Röhrchen enthaltene Urin abnorme Zuckermengen.

Um die reduzierende Eigenschaft eines über die Norm zuckerhaltigen Harns festzustellen, dient seit langer Zeit die TROMMER'sche Probe mit alkalischer Kupferlösung. Zu ihrer Ausführung wird der eventuell vorher von Eiweiß — durch Aufkochen bei schwach saurer Reaktion mit folgender Filtration — befreite Harn mit Natronlauge deutlich alkalisch gemacht und mit so viel Kupfersulfatlösung versetzt, bis ein wenig Kupferhydroxyd ungelöst bleibt. Am besten filtriert man hierauf, namentlich in zweifelhaften Fällen, von den ausgeschiedenen Erdphosphaten und dem ungelösten Kupferhydroxyd ab, weil letzteres bei ungenügender Gegenwart von Zucker und längerem Kochen sich in schwarzes, wasserfreies Kupferoxyd verwandelt, welches die Probe stören würde. Das Filtrat vom überschüssigen Kupferhydroxyd ist blaugrün gefärbt, und zwar im allgemeinen um so stärker, je mehr Zucker zugegen ist, denn die normalen Harnbestandteile vermögen nur wenig Kupferoxyd in Lösung zu halten. Besteht eine erhebliche Glykosurie, so verschwindet beim folgenden Erwärmen schon vor dem Eintritt des Siedens die blaugrüne Farbe der Flüssigkeit, und es scheidet sich infolge der Reduktion des Kupferoxyds, meist von dem Spiegel der Flüssigkeit her, ein gelber bis lehmfarbener Niederschlag von Kupferoxydulhydrat aus.

Die Probe läßt sich auch in der Weise anstellen, daß man zum Harn etwas Lauge, etwa die gleiche Menge einer konzentrierten Seignettesalzlösung (vergl. Teil I, S. 54) und dann ein wenig Kupfersulfatlösung giebt. Unter diesen Umständen bleibt in der Kälte das Kupferhydroxyd unter allen Umständen gelöst und verwandelt sich beim folgenden Kochen nicht in schwarzes, wasserfreies Kupferoxyd, wohl aber scheidet es sich wie vorher infolge der eintretenden Reduktion als gelbes Kupferoxydulhydrat aus, falls im Harn erhebliche Zuckermengen sich vorfinden.

Diese Reduktionsproben mit alkalischer Kupferlösung sind indessen nur dann für jeden Harn zuverlässig, wenn derselbe mindestens 0,5 Proz. Traubenzucker enthält. Im anderen Falle entstehen häufig nicht geringe Schwierigkeiten.

Der normale Harn enthält nämlich begierig sauerstoffbindende Substanzen, wovon man sich leicht durch Zugeben einer verdünnten Lösung von Kaliumpermanganat überzeugen kann, welches beim Zusammentreffen mit dem Urin augenblicklich entfärbt wird. Hieraus erklärt es sich, daß der normale Harn auch eine alkalische Kupferlösung beim Erwärmen in geringem Grade reduziert [1]), wobei unter anderen unbekannten Stoffen sicherlich die Harnsäure, das Kreatinin, das Brenzkatechin, die Glykoronsäure und die Spuren von Traubenzucker beteiligt sind. Aber das gebildete Kupferoxydul scheidet sich

---

1) E. BRÜCKE, Sitzungsber. d. Wiener Akad., 1858, No. 6, S. 568. E. SALKOWSKI, Berl. klin. Wochenschr., 1879, No. 24. FLÜCKIGER, Untersuchungen über die Kupferoxyd reduzierenden Substanzen des normalen Harns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 333—340, und besonders F. MORITZ, Ueber die Kupferoxyd reduzierenden Substanz des Harns unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 46, 1890, S. 217. Hier findet sich auch die übrige Litteratur.

aus dem normalen Harn nicht wie aus einer Zuckerlösung oder aus einem stark zuckerhaltigen Urin als rotes oder gelbes Pulver aus, sondern bleibt zunächst gelöst, und es tritt nur eine Verfärbung der blaugrünen Flüssigkeit ins Gelbgrüne oder Gelbe ein. Diese Lösung des Kupferoxyduls bewirken namentlich die Harnsäure und das Kreatinin, zum Teil aber auch das beim Kochen des Harns mit Lauge aus dem Harnstoff entstehende Ammoniak. Erst nach längerem Sieden trübt sich der normale Harn durch stark verunreinigtes gelbgrünes Kupferoxydulhydrat, welches sich nur sehr schwer und im äußerst fein verteilten Zustande absetzt, so daß es die Poren eines jeden Filters passiert.

Diese Reduktionserscheinung im Harn, welche nicht durch die Gegenwart von abnormen Zuckermengen bedingt ist, wird um so stärker eintreten, je konzentrierter die betreffenden Urine sind. Daher findet sie sich besonders ausgeprägt im Fieberharn. Aber auch in diesem Falle kommt es kaum je zu einer typischen Ausscheidung von Kupferoxydul, weil mit der vermehrten Gegenwart der reduzierenden Verbindungen auch gleichzeitig ein Ansteigen der Kupferoxydul lösenden Substanzen verbunden ist, welche ja zum Teil wenigstens mit ersteren identisch sind. Für den weniger Geübten ist eine Täuschung hier nicht ausgeschlossen.

Aus dem Mitgeteilten ergiebt sich, daß auch in einem abnorm zuckerhaltigen Harn die deutliche Ausscheidung des Kupferoxyduls von dem quantitativen Verhältnis der Kupferoxydul lösenden Substanzen zum vorhandenen Traubenzucker abhängen muß. Ist ein Urin konzentriert, so werden schon erhebliche Zuckermengen, unter Umständen bis 0,5 Proz., zugegen sein müssen, damit eine typische Ausscheidung des Kupferoxyduls zustande kommt, während in einem verdünnten, an Kupferoxydul lösenden Verbindungen armen Harn schon viel geringere Quantitäten von Traubenzucker durch die Ausscheidung des gelben Kupferoxyduls erkannt werden, und zwar um so leichter, je mehr die Glykosurie mit einer Polyurie Hand in Hand geht, was in der That sehr häufig der Fall ist. Jedenfalls aber kommen durchaus nicht selten konzentrierte Harne vor, in denen trotz eines Zuckergehaltes von 0,4 Proz. die Reduktionsproben mit alkalischer Kupferlösung nur ein durchaus zweifelhaftes Resultat ergeben. Andererseits ist es sehr bemerkenswert, daß nach der Einverleibung von Terpentin [1]), Chloroform [2]), Chloralhydrat, sowie von Acetphenetidin [3]), Saccharin, Salicylsäure und Thallin [4]) in jedem Harn Substanzen auftreten, welche, wie der Traubenzucker, alkalische Kupferlösungen unter Abscheidung von gelbem Kupferoxydul reduzieren. Ebenso verhalten sich die sehr selten vorkommenden „Alkaptonharne“.

Trotz dieser bedeutenden Schwierigkeiten, welche die Reduktionsproben mit alkalischer Kupferlösung in manchen Fällen darbieten, sind dieselben für den Nachweis des Traubenzuckers im Harn doch

---

1) Vetlesen, Ueber eine eigentümliche reduzierende Substanz im Harn bei innerem Gebrauch von Terpentin, Pflüger's Arch., Bd. 28, 1882, S. 478.

2) Kast, Berl. klin. Wochenschr., 1888, S. 377.

3) Müller, Therapeut. Monatshefte, August 1888.

4) Schendel, Ueber die Beeinflussung der üblichen Zuckerproben durch Arzneimittel, Dissert., Erlangen 1888.

nicht zu entbehren, da sie unter Umständen eine annähernde quantitative Schätzung des Zuckergehaltes gestatten, falls man sie mit der ALMEN-NYLANDER'schen Reduktionsprobe[1]) verbindet.

Diese ist nichts anderes als eine bequeme Modifikation der bereits früher erwähnten BÖTTCHER'schen Probe (vergl. Teil I, S. 54), welche darin besteht, daß alkalische Zuckerlösungen beim Kochen mit basischem Wismutnitrat dasselbe zu unlöslichem, schwarzem Wismut reduzieren.

Das sogenannte NYLANDER'sche Reagens wird in der Weise bereitet, daß man 4 g Seignettesalz in 100 ccm 10,3-proz. Natronlauge (1,119 spec. Gew.) löst und in die auf dem Wasserbade erwärmte Flüssigkeit 2 g Bismut. subnitr. einträgt. Zur Ausführung der Probe fügt man in einer möglichst hohen Eprouvette, welche in einen Halter eingespannt ist, zu 5 ccm Harn, dessen spec. Gewicht nicht über 1020 betragen soll, 0,5 ccm der NYLANDER'schen Lösung und hält das Gemisch nach erfolgtem Aufkochen noch mindestens 2 Minuten dicht neben die Flamme des BUNSEN-Brenners, wodurch das lästige Stoßen der Flüssigkeit vermieden wird und leicht ein ruhiges Sieden zu erzielen ist, besonders wenn man noch einen spiralig gewundenen Platindraht in die Flüssigkeit giebt. Enthält der betreffende Harn wenigstens 0,1 Proz. Zucker, so gewinnt der anfänglich rein weiße Erdphosphatniederschlag allmählich eine tief schwarze Färbung, während sich derselbe bei einem Zuckergehalt von 0,05 Proz. noch deutlich braun färbt.

Hält man die angegebenen quantitativen Verhältnisse bei der Anfertigung des Reagens sowie bei der Ausführung der Operation sorgfältig inne, so besitzt die NYLANDER'sche Probe die größte Zuverlässigkeit, ist nicht übermäßig empfindlich und bietet namentlich gegenüber den alkalischen Kupferlösungen den eminenten Vorteil, daß außer Zucker[2]) kein anderer natürlicher — normaler oder pathologischer — Harnbestandteil bekannt ist, welcher imstande wäre, die vorschriftsmäßig bereitete Wismutlösung zu reduzieren, so daß eine Täuschung kaum möglich ist. Doch ist es auch hier notwendig, das etwa im Harn vorhandene Eiweiß durch Koagulation und Filtrieren vorher zu entfernen, da sich im anderen Falle beim Kochen mit der alkalischen Flüssigkeit leicht braunes Schwefelwismut bildet. Endlich stören die Probe, indem sie das Wismutsalz wie Traubenzucker reduzieren, die Umwandelungsprodukte einer Reihe eingenommener Arzneimittel, wie dies namentlich nach der Verabreichung von Rheum, Senna, Antipyrin, Antifebrin, Terpentin, Kaïrin, Chinin, Tinct. Eucalypti, Natr. benzoïcum, Salol, Tannin und der Salicylsäure festgestellt ist[3]).

---

1) Vgl. besonders E. NYLANDER, Ueber alkalische Wismutlösung als Reagens auf Traubenzucker im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1883, S. 175.

2) Außer Traubenzucker kann nur der bei Schwangeren und Wöchnerinnen im Harn auftretende Milchzucker, sowie die ungemein selten im Urin zu findende Pentose in Frage kommen. Letztere aber erzeugt selbst beim langen Kochen mit NYLANDER's Reagens nie einen schwarzen, sondern nur einen grauen Niederschlag. Vgl. E. SALKOWSKI, Ueber die Pentosurie etc., Berl. klin. Wochenschr., 1895, No. 17.

3) E. SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 25, VETLESEN, a. a. O. E. SALKOWSKI, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1885.

Eine Medikation muß also vor der Anstellung der NYLANDER'schen Probe durchaus vermieden werden.

Im übrigen erfordert die Anwendung des NYLANDER'schen Reagens am wenigsten Uebung und ist daher vor allem dem praktischen Arzt zu empfehlen. Ist mit dem Reagens ein positives Resultat erhalten worden, und fällt trotzdem die nun folgende TROMMER'sche Probe mit alkalischer Kupferlösung negativ oder zweifelhaft aus, so ist man sicher, daß es sich nur um geringe Zuckermengen handelt, die jedenfalls 0,5 Proz. nicht überschreiten. Zur völligen Sicherstellung der Gegenwart von Traubenzucker läßt man nur dann noch die Gärungsprobe folgen, falls die äußeren Umstände, unter denen die Untersuchung erfolgte, eine solche Prüfung nicht als überflüssig erscheinen lassen.

Alle übrigen für den Nachweis von Harnzucker empfohlenen Proben sind entbehrlich, da sie gegenüber den bereits genannten Methoden keinerlei Vorteil bieten, während sie an Sicherheit und Schärfe der Gärungsprobe und dem NYLANDER'schen Reagens entschieden nachstehen. Dies gilt unter anderem für die Indigolösung, welche, zu dem mit Soda stark alkalisch gemachten Harn gesetzt, beim Kochen reduziert und entfärbt wird, falls größere Zuckermengen zugegen sind, während beim nachfolgenden Schütteln mit Luft die blaue Farbe sich wieder regeneriert [1]). Auch die Farbenreaktionen mit Diazobenzolsulfosäure und Kali [2]), Orthonitrophenylpropiolsäure und Soda [3]), sowie mit Pikrinsäure und Kalilauge [4]) haben sich mit Recht nicht einzubürgern vermocht.

Die Phenylhydrazinprobe muß nach den neueren Befunden, welche das Vorhandensein von Zuckerspuren in jedem normalen Harn festgestellt haben, als Reagens auf abnorm vermehrten Harnzucker ausscheiden, da sie namentlich auf der Grenze des Normalen und Abnormen nicht verwendbar [5]) ist.

Dasselbe trifft für die Probe mit wenig α-Naphtol (beziehungsweise Thymol) und viel konzentrierter Schwefelsäure zu [6]). Jeder normale Harn giebt hierbei eine violette, beziehungsweise karminrote Färbung, indem sich durch die Einwirkung der Schwefelsäure auf die Zuckerspuren des Harns Furfurol bildet, welches mit dem α-Naphtol

---

No. 25. NAGLER, Die Zuverlässigkeit der NYLANDER'schen Wismutprobe, Dissert., München 1886. LE NOBEL, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch., 1887, S. 678. MÖRNER, ebendas., 1888, No. 29. SCHENDEL, Ueber die Beeinflussung der üblichen Zuckerproben im Harn durch Arzneimittel, Dissert., Erlangen 1888. F. MORITZ, a. a. O. S. 264.

1) MULDER, Arch. f. die holländischen Beiträge etc., 1861 u. 1862.

2) F. PENZOLDT u. E. FISCHER, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 16, 1883, S. 657. F. PENZOLDT, Berl. klin. Wochenschr., 1883, No. 4.

3) A. BAEYER, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 13, 1880, S. 2260. G. HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 83.

4) C. BRAUN, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 96, 1865, S. 412.

5) Vgl. J. GEYER, Ueber den Wert der Phenylhydrazin-Zuckerprobe, Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 18, 1888, S. 152—153. F. MORITZ, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 46, 1890, S. 265.

6) H. MOLISCH, Ber. d. Wiener Akad., Bd. 93 sowie Monatshefte f. Chem., Bd. 7, 1886, S. 198, ferner Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1888, No. 34 u. 49.

(beziehungsweise Thymol) die genannten Farbenerscheinungen hervorruft [1]).

Nach einem Vorschlage von Rubner [2]) setzt man zur Prüfung auf abnorme Zuckermengen im Harn zu letzterem Bleiacetat im Ueberschuß, filtriert, fügt zum Filtrat Ammoniak bis zur bleibenden Fällung und erwärmt. Enthält ein Urin mindestens 0,1 Proz. Traubenzucker, so tritt hierbei eine rosa- bis fleischrote Färbung des Niederschlags ein. Diese Reaktion ist zwar charakteristisch für die Zucker und die ihnen nahe stehenden Verbindungen; da aber auch die Glykoronsäure die Farbenwandelung hervorruft, scheint die Probe zur Verwendung im Harn doch nicht geeignet [3]).

Läßt sich mit Nylander's Reagens in einem Urin Zucker nachweisen, so ist dessen Menge stets abnorm vermehrt, da die geringen Zuckerspuren des normalen Harns die Nylander'sche Wismutlösung in keiner Weise zu verändern imstande sind. Geht man ferner bei der Untersuchung in der oben angedeuteten Weise vor, daß — unter Ausschluß jeder Medikation und von Zucker in der Nahrung — der Urin nach einem nüchtern eingenommenen Frühstück geprüft wird, welches aus 100 g Weißbrot (mit oder ohne Butter und Fleisch) besteht, während am Abend vorher lediglich Fleisch genossen wurde, so ist mit dem positiven Ausfall der Nylander'schen Probe nicht nur die Anwesenheit von Zucker in abnormer Menge festgestellt, sondern auch eine alimentäre Glykosurie ausgeschlossen. Es handelt sich also um eine pathologische Zuckerausscheidung. Wichtig ist es ferner, den unmittelbar vor dem Frühstück gelassenen Harn auf Zucker zu prüfen, weil sich aus einem negativen Befund unmittelbar ergeben würde, daß die Glykosurie nur nach dem Genuß von Kohlehydraten auftritt.

Eine vorübergehende, krankhafte Zuckerausscheidung ist nach unseren früheren Ausführungen häufig die Folge von oft schwierig zu ergründenden traumatischen und toxischen Läsionen des Nervensystems, wodurch dann sekundär Cirkulationsstörungen in der Leber und damit eine Störung der glykogenbildenden Funktion dieses Organs entstehen (vgl. Teil I, S. 265). So wird transitorische Glykosurie regelmäßig beobachtet nach Hirnerschütterung, sehr häufig auch nach Hirnblutungen, Hirnhautentzündungen, epileptischen Anfällen, akuten Delirien, bei Ischias und anderen Neuralgien, ferner in der Rekonvalescenz aller möglichen Infektionskrankheiten, aber auch nach Verdauungsstörungen und den mannigfachen auf S. 265 besprochenen Vergiftungen [4]). Ob eine derartige „transitorische“ Glykosurie in einem gesetzten Falle vorliegt, oder aber eine chronische pathologische Zuckerausscheidung, ein sogenannter Diabetes mellitus,

1) Vgl. Teil I, S. 163, sowie L. v. Udránsky, Ueber Furfurolreaktionen, II, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 380.

2) M. Rubner, Ueber die Einwirkung von Bleiacetat auf Traubenzucker, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 397.

3) Vgl. F. Moritz, a. a. O. S. 265.

4) Vgl. auch Frerichs, Ueber den Diabetes, Berlin 1884, S. 25 u. ff. Eichhorst, Handb. d. spec. Pathol., 1884, Bd. 2, S. 900. Weitere Litteraturangaben über die Glykosurie nach Kohlenoxydvergiftung finden sich bei E. Münzer u. Palma, Zeitschr. f. Heilk., Bd. 15, 1894, Sep. S. 5.

ist unter Umständen nicht zu entscheiden und kann nur durch die längere Beobachtung des Patienten mit Sicherheit festgestellt werden.

Der Diabetes mellitus ist keine einheitliche Erkrankung. Es hat sich vielmehr aus klinischen, experimentellen und anatomischen Befunden mit Sicherheit ergeben, daß die andauernde krankhafte Ausscheidung von Zucker im Harn nur als ein Symptom sehr verschiedenartiger pathologischer Veränderungen aufzufassen ist. Eine Uebereinstimmung zeigen letztere nur insofern, als alle die verschiedenartigen Formen der chronischen — übrigens ebenso wie der transitorischen — Zuckerausscheidung auf eine Hyperglykämie zurückzuführen sind. Der Zucker erscheint nur deshalb in abnormer Menge im Harn, weil die Nieren die normale Zusammensetzung des Blutes regulieren und dasselbe von dem Zucker entlasten, welcher in den Säften in einer über die Norm gesteigerten Menge enthalten ist[1]). Hiervon scheint nur der künstliche Diabetes nach Phloridzinvergiftung (vgl. Teil I, S. 263) eine Ausnahme zu machen, bei welchem nach den Befunden von Minkowski[2]) der Zuckergehalt des Blutes gesunken ist, so daß man den primären Angriffspunkt des Giftes in die Nieren verlegen muß.

Bei einer großen Reihe von Diabetesfällen läßt sich nachweisen, daß nur nach dem Genuß von Stärkemehl oder Zucker Glykose in abnormer Menge im Harn nachweisbar wird, während dieses nicht der Fall ist, falls die Ernährung lediglich mit Fleisch und Fett erfolgt (sogenannte „leichte oder hepatogene[3]) Form“ des Diabetes mellitus). Das pathologische Bild dieser leichten Form des Diabetes ist indessen sehr verschieden ausgeprägt. Es giebt Individuen, welche schon nach der Einführung geringer Brotmengen, mit abnormer Glykosurie reagieren, während bei anderen diese Erscheinung nur wahrnehmbar wird, wenn sie größere Quantitäten von zuckerbildendem Material, namentlich im nüchternen Zustande, also zum Frühstück genießen. Zwischen diesen beiden Extremen liegen alle möglichen Abstufungen der herabgesetzten Assimilationsfähigkeit für das Stärkemehl, welche indessen, wie es scheint, niemals vollkommen verloren geht[4]).

Nach allem, was wir über die Schicksale der genossenen Kohlehydrate nach ihrer Resorption wissen, ist anzunehmen, daß die leichte Form des Diabetes auf eine Schädigung der glykogenen Funktion der Leber zu beziehen ist, indem diese Drüse den resorbierten Darmzucker nicht mit genügender Energie in Glykogen umzuwandeln und als solches zurückzuhalten vermag, wodurch naturgemäß Hyperglykämie und Glykosurie erfolgen muß. Für diese Anschauung spricht auch die Erfahrung, daß bei einer großen Reihe von Fällen der in Rede stehenden Erkrankung die herabgesetzte Assimilierbarkeit des Darmzuckers erheblich gesteigert wird, wenn der Patient un-

---

1) C. Bock u. F. Hoffmann, Experimentelle Studien über Diabetes, Berlin 1874, S. 61. Frerichs, Ueber den Diabetes, Berlin 1884, S. 269.

2) Minkowski, Berl. klin. Wochenschr., 1892, No. 5 sowie Untersuchungen über den Diabetes mellitus, Leipzig 1893, S. 64. Vgl. auch P. Levene, Journ. of Physiol., Bd. 17, 1895, S. 259.

3) J. Seegen, Die Zuckerbildung im Tierkörper, Berlin 1890, S. 260.

4) Vgl. E. Külz, Beiträge zur Pathologie u. Therapie des Diabetes, I, Marburg 1874, S. 110 u. ff.

mittelbar nach der Nahrungsaufnahme körperliche Arbeit leistet[1]), wodurch nach unseren Vorstellungen ein vermehrter Transport des Leberglykogens nach den Muskeln stattfindet, die Leber von Glykogen entlastet und somit in die Lage versetzt wird, hierfür neue Zuckermengen zu polymerisieren und aufzuspeichern. Ferner beobachtet man, daß beim leichten Diabetes die Glykosurie nach dem Genuß von stärkemehlhaltiger Nahrung nur während der Resorption des im Darm gebildeten Zuckers erfolgt. Ist dessen Aufsaugung geschehen, so findet man auch den Harn wieder frei von abnormen Zuckermengen. Diese Erscheinung ist doch wohl kaum anders zu erklären, als daß es sich bei dem ganzen Vorgang lediglich um eine mangelhafte Fixierung des Darmzuckers handelt, die wir eben nach unseren heutigen Kenntnissen in die Leber verlegen müssen. Endlich möchte ich erwähnen, daß Diabetes nicht selten durch die Ausscheidung von Harngries und die Bildung von Harnsäuresteinen eingeleitet oder begleitet wird. Sollte sich herausstellen, daß die Entstehung dieser Konkremente auf einem über die Norm gesteigerten Harnsäuregehalt des Urins beruht, so liegt der Gedanke nahe, daß auch diese Erscheinung, gleich dem leichten Diabetes, auf die Schwächung einer Leberfunktion zu beziehen ist, indem dieses Organ seine Aufgabe, den größten Teil der im Organismus gebildeten Harnsäure weiter zu oxydieren (vgl. S. 236), nicht in genügender Weise durchzuführen vermag.

Es ist zwar behauptet worden, daß die Insufficienz der Leber nicht wesentlich bei der Hyperglykämie des leichten Diabetes beteiligt sei, weil schwere Lebererkrankungen meist ohne Glykosurie einhergehen[2]). Dieser Einwurf hat indessen wenig Berechtigung, denn bekanntlich leiden selbst bei sehr erheblichen Schädigungen eines Organs nur gewisse Funktionen, während andere erhalten bleiben. So erscheint z. B. selbst bei den schwersten Nephritiden wohl Eiweiß, aber niemals Zucker im Urin, welcher von den kranken Nieren mit derselben Energie wie von gesunden zurückgehalten wird.

Die Lebererkrankung, welche eine mangelhafte Glykogenie und somit auch einen leichten Diabetes zur Folge hat, kann offenbar auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden.

Vielleicht handelt es sich in vielen Fällen um eine eigentümliche pathologische Veränderung der Leberzellen. In dieser Beziehung ist zu bemerken, daß Glykosurie und auch chronischer Diabetes nicht selten nach langdauernden Darmkatarrhen auftreten. Man kann sich vorstellen, daß durch die andauernde Resorption von Fäulnis- und Gärungsprodukten in abnormen Mengen, welche nach der Aufsaugung nicht genügend entgiftet werden, die vermutete Schädigung der Leberzellen durch eine Art Autoïntoxikation zustande kommt.

Vielleicht sind auf ein derartiges Grundleiden die mildesten Diabetesformen zu beziehen. Denn diese Krankheit wird in einzelnen Fällen bei geeigneter Diät 20 Jahre und darüber ertragen, ohne daß anderweitige Störungen sich geltend machen. Solche Fälle von Diabetes haben auch keine Neigung, in die schwere Form überzugehen, können mit Perioden völliger Gesundheit abwechseln (Diabetes intermittens) und unter besonderen Verhältnissen ganz ausheilen[3]).

---

1) Külz, a. a. O., I, S. 179, u. II, S. 177.

2) v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels, Berlin 1893, S. 394.

3) J. Seegen, welcher über 1000 Diabetiker behandelte, hat voll-

Bei herabgekommenen und kachektischen Personen wird bisweilen ein leichter Diabetes beobachtet, welcher ebenfalls auf einer lokalen Schädigung der Leberzellen, und zwar durch Inanition, zu beruhen scheint. HOFMEISTER [1]) ist es gelungen, einen ganz gleichen Zustand bei Hunden durch mehrtägige, nahezu völlige Nahrungsentziehung hervorzurufen. Die hiernach auftretende Glykosurie läßt sich durch weitere ungenügende Ernährung wochenlang zu einem diabetesartigen Zustand hinziehen, welcher nur durch eine pathologische Herabsetzung der Assimilationsfähigkeit für Traubenzucker erklärt werden kann, da weder die Verdauung, noch die Resorption der Stärke bei diesen Hunden eine abnorme Beschleunigung erfährt.

Andere Fälle von Diabetes der leichten Form sind offenbar nervöser Natur und betreffen meist neuropathisch belastete Individuen. Dieser leichte Diabetes auf nervöser Grundlage scheint sich in letzter Instanz aus einer degenerativen Erkrankung des Centralnervensystems herzuleiten, durch welche sekundär chronische Cirkulationsstörungen in der Leber hervorgerufen werden. Diese Fälle dürften der schon erwähnten akuten Glykosurie nach traumatischen und toxischen Läsionen des Nervensystems analog sein, nur daß sie, wie das Grundleiden, irreparabel sind. Sie gehen ihrer Aetiologie entsprechend oft mit anderweitigen nervösen Symptomen einher, neigen zur Progression und zum Uebergang in die schwere Diabetesform.

Bei der Therapie des leichten Diabetes kommt es vor allem darauf an, die Ernährung so zu regeln, daß die Glykosurie unter allen Umständen beseitigt wird. Denn die regelmäßig nach einer unzweckmäßigen Mahlzeit eintretende Hyperglykämie führt allmählich zu schweren Schädigungen des Organismus. Im Blut von Diabetikern sind bisweilen nicht weniger als 0,6 Proz. Traubenzucker nachgewiesen [2]). Daß diese abnormen Zuckermengen die Zellen aller Gewebe in ihren Funktionen beeinträchtigen müssen, ist ohne weiteres ersichtlich. So erklärt sich offenbar die geringe Widerstandsfähigkeit der Diabetiker gegen Infektions- und Entzündungskrankheiten aller Art, sowie eine häufig zu beobachtende Veränderung der Gefäßwände, welche zu ausgedehnter Sklerose und Atheromatose mit Neigung zu gangränösen Prozessen führt. Auch die Nieren leiden schließlich unter den häufigen Zuckerausscheidungen, und eine chronische Nephritis ist die Folge.

Indessen liegt die Aufgabe des Arztes keineswegs darin, durch

---

kommene Heilungen allerdings nie beobachtet (Die Zuckerbildung im Tierkörper, Berlin 1890, S. 265). Indessen ist mir ein Fall von leichtem Diabetes — welcher auch von KÜLZ als solcher bezeichnet wurde — sehr wohl bekannt, wo nach vorausgegangener Ausscheidung von Harngries eine zufällig entdeckte, wenn auch unerhebliche Glykosurie mindestens 6 Wochen bestand, um dann völlig zu verschwinden, selbst wenn hierauf im Verlaufe eines Jahres wiederholt versuchsweise stärkemehlhaltige Nahrung tagelang in abnorm großen Mengen genossen wurde.

1) F. HOFMEISTER, Ueber den Hungerdiabetes, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 26, 1890, S. 355.

2) SEEGEN, Ueber den Zuckergehalt des Blutes von Diabetikern, Wiener mediz. Wochenschrift, 1886, No. 47 u. No. 48. PAVY, Ueber die Behandlung von Diabetes mellitus, Verhandl. d. X. internat. medizin. Kongr., II, 1891, Abteil. 5, S. 80. Vergl. auch Teil I, S. 257.

eine einseitig animale Ernährungsvorschrift den abnormen Harnzucker zum völligen Verschwinden zu bringen, vielmehr muß von ihm dasjenige Quantum der Kohlehydrate ermittelt werden, welches der Patient noch zu bewältigen vermag. Denn den Diabetiker lediglich mit Fleisch und Fett zu ernähren, ist auf die Dauer sehr mißlich und kaum durchführbar, weil die Kalorien der Fette im Verhältnis zu denen der Kohlehydrate schlecht ausgenutzt werden (vgl. Teil I, S. 286 u. 297), so daß erst sehr große und bald Widerwillen erregende Fettgaben hinreichen, um das Körpereiweiß wirksam zu verteidigen. Deshalb macht sich auch bei den Kranken das Verlangen nach Kohlehydratgenuß früher oder später unabweisbar geltend. Uebrigens wird behauptet, daß die strenge Fleischdiät bei leichtem Diabetes auch direkt schädlich wirke, indem sie in einzelnen Fällen eine Verschlimmerung des Zustandes veranlaßt.

Die relative Menge des Traubenzuckers in einem diabetischen Harn hängt von mehreren Faktoren ab. Der Zuckergehalt wird um so größer sein, je niedriger die Assimilationsgrenze des Patienten für Stärkemehl liegt und je mehr diese Grenze bei der vorausgegangenen Mahlzeit überschritten wurde. Endlich kommt noch die Quantität des Harnwassers in Betracht, mit dessen Ansteigen bei gleichbleibender Zuckerausscheidung der Prozentgehalt des Urins an Glykose absinken muß.

Hieraus ergiebt sich, wie wenig die landläufige Beurteilung eines Diabetesfalls lediglich aus dem Prozentgehalt des Harns an Traubenzucker gerechtfertigt erscheint. Maßgebend für die Erheblichkeit des Leidens kann doch nur die mehr oder weniger herabgesetzte Assimilationsfähigkeit für Stärkemehl sein, welche beim Gesunden, wie schon oben mitgeteilt wurde, unbegrenzt ist.

Besitzt die zuckerassimilierende Energie eines Patienten noch einen verhältnismäßig hohen Stand, vermag dieselbe aber dennoch der unzweckmäßigen Ernährung nicht zu folgen, und ist ferner keine Polyurie vorhanden, so kann der prozentische Zuckergehalt des Harns, trotz der sehr milden Erkrankung, ein recht bedeutender sein. Umgekehrt läßt sich vielleicht bei einer niedrigen Assimilationsgrenze, aber bei spärlichem Genuß von Kohlehydraten kaum Zucker im Harn auffinden, trotzdem das Leiden ein stark ausgebildetes ist.

Um die Assimilationsgrenze eines Diabetikers für Stärkemehl festzustellen und hieraus eine geeignete Diätvorschrift abzuleiten, kann man nach dem von Külz ausgebildeten und geübten Verfahren etwa in der Weise vorgehen, daß der Kranke, welcher im übrigen auf strenge Fleischdiät gesetzt wird, eine abgewogene Menge Weißbrot, etwa 150 g (entsprechend 90 g Traubenzucker) erhält. Dieses Brot wird zunächst gleichmäßig auf 3 Mahlzeiten verteilt, und der in den Zwischenzeiten gelassene Urin gesammelt, gemessen und sein Zuckergehalt bestimmt. Durch Vergleichung der in den 3 Harnportionen gefundenen Traubenzuckermengen mit den in der Form von Stärkemehl eingeführten Zuckerquantitäten werden diejenigen Zuckermengen ermittelt, welche bei den einzelnen Mahlzeiten zur Assimilation gelangten. Durch Vor- oder Zurückgehen mit den Brotmengen durch verschiedene Verteilung derselben auf die 3 Mahlzeiten läßt sich bei genügender Uebung und Erfahrung die gesuchte Assimilationsgrenze für Brot feststellen, welche dann durch Umrechnung auf alle übrigen stärke- oder zuckerhaltigen Nahrungsmittel, deren

Zuckerwert entsprechend, übertragen werden kann. Zu bemerken ist indessen, daß die Resultate nur dann als feststehend betrachtet werden dürfen, falls sie in länger fortgesetzten Beobachtungsreihen ermittelt wurden, und daß ferner die gefundenen Werte nur Gültigkeit haben, wenn während der Untersuchung körperliche Arbeit ausgeschlossen und höchstens mäßige Bewegung in der Ebene vorgenommen wurde. Denn wie schon oben angedeutet ist, erhöht sich in vielen Fällen von leichtem Diabetes die herabgesetzte Assimilationsfähigkeit durch angestrengte Muskelaktion recht erheblich. Endlich ist es geboten, den Patienten nicht aus den Augen zu verlieren, vielmehr von Zeit zu Zeit seinen Harn auf Zucker zu prüfen und seine Assimilationsgrenze zu kontrollieren.

Die quantitative Bestimmung des Traubenzuckers im Harn geschieht am einfachsten und hinreichend genau mit Hilfe eines Polarisationsapparates[1]). Jedenfalls ist der Urin zu filtrieren und falls Eiweiß zugegen ist, dieses vorher wegen seiner Linksdrehung durch Aufkochen bei schwach saurer Reaktion zu entfernen. Nur bei abnorm starker Färbung des Harns ist es notwendig den größten Teil des Farbstoffs durch Aufkochen mit Tierkohle an diese zu binden. Eine völlige Entfärbung des Harns wird ferner erreicht durch Zusammengießen von 10 ccm neutralen Bleiacetats (25-proz.) und 50 ccm Urin mit folgendem Filtrieren, wobei keine Spur Zucker ausgefällt wird. Doch ist die durch die Bleilösung bewirkte Verdünnung in Rechnung zu bringen, indem man den gefundenen Wert mit $^6/_5 = 1{,}2$ multipliziert.

Enthält ein Urin sehr geringe Mengen Traubenzucker, und will man trotzdem die Polarisation zu seiner Bestimmung verwenden, so kann man ein halbes Liter Harn oder mehr mit neutralem Bleiacetat ausfällen, filtrieren, das Filtrat mit basischem Bleiacetat und Ammoniak fällen, den Niederschlag in Alkohol zerteilen, mit Schwefelwasserstoff zerlegen, filtrieren, das Filtrat mit Tierkohle entfärben, bei mäßiger Temperatur auf ein kleines Volumen konzentrieren, auf 50 ccm auffüllen und im Polarisationsapparate untersuchen[2]). Da das Volumen der abgedampften Lösung sowie des angewandten Harns (1:10) bekannt ist, läßt sich der Prozentgehalt des letzteren an Traubenzucker leicht berechnen.

Erheblich gestört wird die Bestimmung des Traubenzuckers mittels Polarisation durch die Gegenwart einiger bisweilen im Harn vorkommender optisch aktiver Substanzen. Dies sind die bei Ikterus auftretenden gallensauren Salze, welche, gleich dem Traubenzucker, eine Rechtsdrehung bewirken, sowie namentlich die Oxybuttersäure

---

1) Eine Beschreibung und Anleitung zur Benutzung der Apparate von Soleil, Wild, Mitscherlich, und der Halbschattenapparate von Lippich-Landolt findet sich bei Hoppe-Seyler und Thierfelder, Handbuch der physiologisch-chemischen Analyse, Berlin, 1893, S. 512—529, sowie in Neubauer-Vogel's Harnanalyse, herausgegeben von Huppert, 1890, S. 401—411. Ferner ist wegen seiner einfachen Handhabung sehr zu empfehlen das speciell für ärztliche Zwecke konstruierte Spectro-Polarimeter von E. v. Fleischl. Vgl. Wiener med. Wochenschr., 1885, Nr. 20 und 21. Der Apparat wird vom Optiker K. Reichert in Wien angefertigt.

2) Hoppe-Seyler und Thierfelder, a. a. O. S. 372.

und die gepaarten Glykoronsäuren, welche sämtlich links drehen. Da aber alle diese Verbindungen mit Hefe nicht vergären, so kann man durch eine nach der Hefewirkung vorgenommene zweite Polarisationsbestimmung doch noch zum Ziele gelangen. Zeigt der Harn nach der Vergärung und Klärung mit neutralem Bleiacetat (s. oben) noch eine Rechtsdrehung, so beruht diese auf der Anwesenheit von Cholaten, und der jetzt ermittelte muß von dem zuerst gefundenen Wert für Traubenzucker abgezogen werden. Findet man dagegen nach der Hefewirkung eine Linksdrehung, so ist der Gehalt des Urins an Dextrose zu gering berechnet worden, und man muß eine entsprechende Korrektur eintreten lassen. Unmöglich wird die Bestimmung des Traubenzuckers durch Polarisation nur dann, wenn neben demselben Milchzucker oder Lävulose im Harn vorhanden sind, was indessen wohl nur äußerst selten vorkommen dürfte.

Einfach und besonders für den Arzt zu empfehlen, wenn auch nicht so schnell wie die Polarisation zu beenden und nicht so genau [1]), ist auch die Bestimmung des Traubenzuckers durch die Feststellung des specifischen Gewichts vor und nach der Vergärung mit Hefe [2]).

Zu diesem Zweck wird zunächst das specifische Gewicht des Urins, welcher kein Eiweiß enthalten darf, sauer reagieren muß, oder im anderen Falle mit wenig Weinsäure schwach anzusäuern ist, mit Hilfe eines genauen Urometers (4 Decimalstellen) bei 15 ° C bestimmt. Hierauf bringt man dieselbe Harnportion (ca. 200 ccm) mit etwa 2 g lufttrockener Hefe bei 25 ° C in ein verschlossenes Kölbchen, dessen central durchbohrter Stopfen mit einer oben offenen fein ausgezogenen Glasröhre versehen ist, um einerseits der sich entwickelnden Kohlensäure einen Ausweg zu gestatten, andererseits aber die Verdunstung zu verhindern. Nach 24, spätestens nach 48 Stunden ist die Gärung beendet. Es wird dann die Hefe durch ein doppeltes trockenes Filter abfiltriert, die Flüssigkeit auf 15 ° C gebracht und das specifische Gewicht wiederum bestimmt. Die Differenz der specifischen Gewichte, multipliziert mit dem empirisch ermittelten Faktor 230, ergiebt den Zuckergehalt des Harns in Prozenten. Fand man z. B. vor der Gärung das specifische Gewicht 1,040 und nach der Gärung 1,008, so wäre die Differenz der specifischen Gewichte 0,032. Diese ergiebt mit 230 multipliziert, die Zahl 7,36 als den Prozentgehalt des Harns an Traubenzucker. Doch muß bemerkt werden, daß sich diese Methode nur für größere Zuckermengen eignet. Jedenfalls darf der Harn nicht unter 0,5 Proz. Zucker enthalten.

Mehr für das Laboratorium eignet sich das Titrierverfahren

---

1) Budde, Ueber die densimetrische Bestimmung des Zuckers im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 326.

2) W. Roberts, Edinburgh med. Journ., 1861, S. 326. W. Manasseïn, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 10, 1877, S. 72. Worm-Müller und Hagen, Pflüger's Arch., Bd. 33, 1884, S. 211. Worm-Müller, ebendas., Bd. 37, 1885, S. 479. Weitere Modifikationen der Methode, wie die Bestimmung des specifischen Gewichtes durch das Pyknometer, der Zusatz von Nährsalzen zum Harn, die Abscheidung der Hefe durch Bleichromat (Pflüger's Arch., Bd. 28, 1882, S. 179) machen das an und für sich sehr einfache Verfahren kompliziert, womit es seinen Zweck verfehlt.

mit FEHLING'scher Lösung[1]). Es nimmt bei einiger Uebung und dem Vorhandensein der nötigen Vorrichtungen kaum längere Zeit als 20—30 Minuten in Anspruch.

Die Methode beruht auf der Thatsache, daß genau 10 ccm der nach bestimmter Vorschrift angefertigten FEHLING'schen Kupferoxydlösung (vgl. Teil I, S. 54), mit dem 4-fachen Volumen Wasser verdünnt, durch 0,05 g Traubenzucker beim Kochen zu Kupferoxydul reduziert werden, falls sich der Zucker in einer Lösung von annähernd 1 Proz. befindet.

Indessen erhält man praktisch ausreichend genaue Resultate, wenn man den Harn, welcher jedenfalls frei von Eiweiß sein muß, mit Hilfe zweier Meßkolben auf das Zehnfache mit Wasser verdünnt, falls sein specifisches Gewicht erheblich höher ist als 1030. Findet man dagegen ein specifisches Gewicht von 1025—1030, so verdünnt man den Urin nur auf das Fünffache, und bei einer Dichte von weniger als 1025 gar nicht. In letzterem Falle kann die Methode einige Schwierigkeiten bieten, falls es sich um einen konzentrierteren und daher mehr oder weniger stark gefärbten Harn handelt. Will man trotzdem die FEHLING'sche Bestimmung anwenden, so empfiehlt es sich, vorher aus einem größeren Harnquantum den Zucker mit Hilfe von Bleiacetat und Ammoniak (vergl. oben) zu isolieren, so daß man etwa die Dextrose aus 500 ccm Harn in eine farblose wäßrige Lösung von 50 ccm überführt, welch letztere dann nach Maßgabe ihres specifischen Gewichtes noch entsprechend zu verdünnen ist. Jedenfalls besitzt ein Harn oder eine Zuckerlösung nur dann die richtige Verdünnung, falls davon 5—10 ccm zur Reduktion von 10 ccm FEHLING'scher Lösung erforderlich werden. Im anderen Falle ist es angezeigt, in einer zweiten Bestimmung einen anderen Verdünnungsgrad zu wählen, da sonst die Resultate weniger genau ausfallen.

Die FEHLING'sche Lösung darf fertig nicht länger als einen Tag aufbewahrt werden, da sie beim Stehen allmählich Zersetzungen eingeht. Man hält sie daher in zwei besonderen Flaschen vorrätig, von denen die eine genau 34,65 g reinstes, nicht verwittertes, krystallisiertes Kupfersulfat in 500 ccm Wasser birgt, welches zweckmäßig mit einem Tropfen konzentrierter Schwefelsäure angesäuert wird. In der anderen Flasche dagegen befindet sich eine Flüssigkeit, die dadurch hergestellt wird, daß man 173 g Seignettesalz in 100 ccm Natronlauge von 1,34 spec. Gew. löst und auf 500 ccm auffüllt.

Vor dem Gebrauch füllt man mit der Kupferlösung ein Meßkölbchen zu 25 ccm genau bis zur Marke, gießt die Flüssigkeit in einen zweiten Meßkolben zu 50 ccm, spült mit der alkalischen Seignettesalzlösung nach und füllt mit derselben unter Umschütteln bis zur Marke auf. Von der so entstandenen tief dunkelblauen Flüssigkeit werden durch 0,05 g Traubenzucker genau 10 ccm reduziert.

Letztere entnimmt man dem Kölbchen mit Hilfe einer genauen Pipette, läßt die blaue Lösung in eine tiefe Porzellanschale ablaufen, setzt 40 ccm Wasser hinzu und erhitzt die verdünnte Flüssigkeit durch eine kleine Flamme bis zum beginnenden Sieden. Zu der heißen Lösung läßt man sodann aus einer Bürette den ev. verdünnten Harn allmählich zufließen. Sehr bald tritt eine schön rote Aus-

1) FEHLING, Arch. f. physiol. Heilk., 1848. Vgl. auch F. SOXHLET, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 21, 1880, S. 227 u. 289.

scheidung von Oxydul oder eine gelbe von Oxydulhydrat auf. Nach jedem weiteren Zusatz von verdünntem Harn läßt man ein paar Sekunden kochen und entfernt dann jedesmal die Flamme, um zu beobachten, ob die Flüssigkeit noch blau ist. In letzterem Falle ist noch Kupferoxyd in Lösung, und man muß mit dem Zugeben von Harn und nachfolgendem Aufkochen fortfahren. Jedenfalls nimmt die Ausscheidung von Oxydul mehr und mehr zu, während die blaue Farbe mehr und mehr abnimmt, und endlich kommt ein Punkt, wo die blaue Farbe der Flüssigkeit eben verschwunden ist, ohne daß sich in derselben Zucker im Ueberschuß vorfindet. Nunmehr wird das Volumen des verbrauchten Harns abgelesen.

Bisweilen ist die Erkennung der Endreaktion nicht leicht. Dennoch darf man nicht lange Zeit warten, bis der Niederschlag von Kupferoxydul sich ganz abgesetzt hat, weil sonst ein Teil des Kupferoxyduls unter dem Einfluß des Sauerstoffs der Luft wieder in Kupferoxyd übergeführt und gelöst wird. Ist man über die Endreaktion zweifelhaft [1]), so filtriert man schnell eine Probe durch ein kleines Filter in ein Erlenmeyer'sches Kölbchen, welches auf weißes Papier gestellt ist, gießt, wenn die Flüssigkeit noch blau erscheint, in den Kolben zurück und fährt mit der Titrierung fort. Es ist deshalb zweckmäßig, mehrere kleine Filterchen und solche Kölbchen bereit zu halten, um nach weiterem Harnzusatz und Kochen wiederholt zu prüfen. Zeigt die filtrierte Probe Gelbfärbung, so ist bereits zu viel Zucker zugesetzt und der Zuckerüberschuß bei fehlendem Kupferoxyd durch die Natronlauge zerstört. Jedenfalls ist nach diesem Abfiltrieren von Proben zur Feststellung der Endreaktion die Titrierung zu wiederholen. Die früher empfohlene Endprobe mit Salzsäure und Ferrocyankalium muß aus mehreren Gründen verworfen werden.

Die Berechnung ist sehr einfach. Hat z. B. die Reduktion von 10 ccm Fehling'scher Lösung 6,8 ccm eines 10-fach verdünnten Harns erfordert, so sind in diesen 6,8 ccm Harn 0,05 g Traubenzucker gelöst. In 100 ccm des 10-fach verdünnten Urins befinden sich also

$$\frac{100 \times 0,05}{6,8} = 0,735 \text{ g Dextrose.}$$

Der unverdünnte Harn enthält demnach 7,35 Proz. Traubenzucker.

Was über die qualitative Prüfung des Harns auf Traubenzucker mit alkalischen Kupferlösungen gesagt ist, gilt auch für die quantitative Bestimmung. Zunächst ist bei diesem Verfahren der Ausschluß jeder Medikation vorausgesetzt. Ferner werden die in jedem Urin vorhandenen, Kupferoxyd reduzierenden Substanzen, welche nicht Zucker sind, je nach der Konzentration des Harns einen kleineren oder größeren Fehler bedingen, welcher bei direkter Titrierung des unverdünnten Harns bis zu 0,4 Proz. betragen kann [2]). Hieraus ergiebt sich, daß die Fehling'sche Methode nicht direkt anwendbar ist bei Harnen mit sehr geringen Zuckermengen, welche keine Verdünnung des Urins gestatten. Es bleibt dann nur übrig, auf das direkte Verfahren zu verzichten und den Zucker durch die mehrfach

---

1) Vergl. Hoppe-Seyler u. Thierfelder, Handbuch der physiologisch-chemischen Analyse, 1893, S. 374.

2) Vgl. Worm-Müller und Hagen, Pflüger's Arch., Bd. 16, 1878, S. 567.

erwähnte Fällung mittels Bleiacetats und Ammoniaks vor der Titrierung aus dem Harn zu isolieren, was übrigens nach unseren obigen Ausführungen schon wegen der meist in derartigen Fällen vorhandenen zu starken Färbung des Urins angezeigt sein wird. Sonst könnte man nach dem FEHLING'schen Verfahren 0,4 Proz. Traubenzucker in einem Harn finden, während derselbe in der That ganz zuckerfrei ist.

Für stark gefärbte Harne, welche wegen ihres geringen specifischen Gewichtes und demnach ungenügenden Zuckergehaltes keine Verdünnung gestatten, aber dennoch nicht allzu arm an Dextrose sein dürfen, eignet sich besser als die FEHLING'sche Methode das von KNAPP[1]) eingeführte Titrierverfahren, welches namentlich eine bessere Erkennung der Endreaktion in diesen Fällen gestattet, und ferner nicht in dem Maße, wie die FEHLING'sche Methode, von der Verwendung des Tageslichtes abhängig ist.

Das KNAPP'sche Titrierverfahren beruht auf der Reduktion von alkalischer Cyanquecksilberlösung durch den Traubenzucker, unter Abscheidung von metallischem Quecksilber in der Form eines schweren grauen Pulvers.

Zur Herstellung der KNAPP'schen Flüssigkeit löst man genau 10 g reinstes, im Vakuum getrocknetes Quecksilbercyanid in 100 ccm Natronlauge von 1,145 spec. Gew. und füllt zum Liter auf.

Von dieser Flüssigkeit werden genau 20 ccm, mit dem 3-fachen Volumen Wasser verdünnt, durch 0,05 g Traubenzucker beim Kochen reduziert, falls sich der letztere in einer Lösung von annähernd 1 Proz. befindet. Das oben über die notwendige Verdünnung des Harns Gesagte bezieht sich also in gleicher Weise, wie auf die FEHLING'sche, so auch auf die KNAPP'sche Lösung.

Bei der Ausführung der Operation läßt man allmählich in kleinen Portionen mit folgendem Aufkochen zu der abgemessenen und in einer Porzellanschale befindlichen KNAPP'schen Lösung den verdünnten Harn aus einer Bürette fließen. Zur Ermittelung der Endreaktion sucht man durch ein Tüpfelverfahren denjenigen Punkt festzustellen, wo sich gerade das letzte Quantum Quecksilbercyanid aus der KNAPP'schen Lösung ausgeschieden hat. Es wird deshalb nach jedem Harnzusatz und Aufkochen ein Tropfen der klaren Flüssigkeit mit Hilfe eines Glasstäbchens herausgehoben, auf eine weiße Porzellanplatte gebracht und dicht daneben ein Tropfen möglichst schwach gefärbten kräftigen Schwefelammoniums fallen gelassen. Enthält die KNAPP'sche Lösung noch Quecksilbercyanid, so bildet sich an der Grenze der beiden Tropfen ein brauner Niederschlag von Schwefelquecksilber, welcher um so dunkler erscheint und um so schneller auftritt, je mehr Quecksilbercyanid noch vorhanden ist. Man fährt mit dem Zusatz des Harns und dem jedesmaligen Tüpfeln gegen Schwefelammonium fort, bis ein Tropfen der KNAPP'schen Lösung nur noch ganz schwach gebräunt, der nächste dagegen nicht mehr verändert wird. Hat man so annähernd die Menge des zur Reduktion der 20 ccm KNAPP'scher Lösung erforderlichen Urins ermittelt, so wird es bei einer zweiten Titrierung nur sehr weniger Tüpfelproben bedürfen, um die Endreaktion genau festzustellen, als deren Wert man de Mitte zwischen den beiden letzten Proben annimmt.

---

1) K. KNAPP, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 154, 1870, S. 252 sowie Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 9, 1870, S. 395.

Von anderer Seite ist vorgeschlagen worden, die herausgehobenen Tröpfchen der Knapp'schen Lösung in der Weise auf ihren Gehalt an Quecksilbercyanid zu prüfen, daß man erst einen Tropfen starker Salzsäure und dann Schwefelwasserstoffwasser hinzugiebt[1]). Auch eine Prüfung mit alkalischer Zinnoxydullösung wird empfohlen. Die nach diesen verschiedenen Methoden gewonnenen Werte stimmen nicht ganz überein, doch läßt sich vorläufig nicht entscheiden, welches Verfahren die genaueren Resultate giebt. Die Berechnung ist dieselbe, wie bei der Fehling'schen Methode.

L. v. Udránsky[2]) hat endlich vorgeschlagen, die schon erwähnte Furfurolreaktion mit α-Naphthol von Molisch zu einer annähernden quantitativen kolorimetrischen Bestimmung des Harnzuckers zu verwenden. Indessen besitzt dieses Verfahren, was Bequemlichkeit der Ausführung anbelangt, vor der Polarisation und den Titriermethoden keinerlei Vorteil, während es an Genauigkeit hinter allen übrigen Methoden ganz erheblich zurücksteht[3]).

Außer dem bisher betrachteten leichten Diabetes kommen nicht selten auch andere Fälle von chronischer Glykosurie zur Beobachtung, welche mit Recht als die „schwere Form" des Diabetes bezeichnet werden[4]). Während die Kranken mit leichtem Diabetes äußerlich etwas Charakteristisches nicht darbieten, sind die Patienten der schweren Form schon nach kurzem Bestehen des Leidens sehr abgemagert; ihre Haut ist trocken, dürr, das Gesicht bleich oder bläulich gerötet, die Muskelkraft auf ein Minimum gesunken, dabei ist meist ein nicht zu stillender Heißhunger vorhanden, auch die anderen Symptome des Diabetes, zumal Durst und Harnausscheidung, sind excessiv. Die schwere Form hat ihre vorzüglichsten Repräsentanten in jüngeren Diabetikern. Das Hauptunterscheidungszeichen zwischen den beiden Formen des Leidens ist aber dies, daß die Kranken mit leichtem Diabetes nur dann Zucker ausscheiden, wenn sie diesen oder Stärkemehl mit der Nahrung einführen. Mit der Sistierung dieser Einfuhr ist auch die Zuckerausscheidung zum Stillstand gebracht. Bei den Patienten mit schwerem Diabetes dagegen ist durch die Entziehung der zucker- oder mehlhaltigen Nahrung die Zuckerausscheidung nicht aufgehoben, sie dauert wenigstens im geringen Grade fort, auch wenn die Kranken ausschließlich Fleischkost genießen.

Es ist klar, daß diese beiden Formen des Diabetes ihrer innersten Natur und ihrer Bedeutung nach für den erkrankten Organismus sehr verschieden sind. Während bei der leichten Form durch entsprechende

---

1) Worm-Müller, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 26, 1882, S. 78.

2) L. v. Udránsky, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 382. Vgl. besonders auch E. Luther, Methoden der Untersuchung des Harns auf Zucker, Berlin, Grosser, 1890, S. 5—16. E. Roos, Ueber das Vorkommen von Kohlehydraten im Harn von Tieren, Inaug.-Diss., Freiburg 1891. Posner und Epenstein, Studien zum Diabetes, Berliner klin. Wochenschrift, 1891, No. 8. G. Treupel, Zeitschrift für physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 49—55.

3) Vgl. E. Salkowski, Ueber den Nachweis der Kohlehydrate im Harn etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 261. Siehe auch K. Baisch, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 366.

4) J. Seegen, Der Diabetes mellitus, 2. Aufl., Berlin 1875.

Diät das Individuum leistungsfähig bleibt, tritt bei der schweren der Bankrott aller Kräfte schnell ein und führt rasch zum letalen Ausgange [1]).

Die Symptome des schweren Diabetes lassen sich vollkommen erklären durch die Annahme, daß es sich bei dieser Erkrankung um ein Leiden handelt, welches in den Muskeln lokalisiert ist. In diesen scheinen unter dem Einfluß des pathologisch veränderten Centralnervensystems die normalen Stoffwechselvorgänge in der Weise gestört zu sein, daß wohl fortwährend unter dem Einfluß gewisser Reize eine Ueberführung des Muskelglykogens zu Traubenzucker in normaler Weise stattfindet, daß dagegen eine weitere Verwendung des letzteren nur in ungenügender Weise erfolgt. Während nämlich im gesunden Muskel, nach Maßgabe des Glykogenumsatzes der aus diesem entstandene Traubenzucker sogleich in gewisse Produkte gespalten wird, welche dann der Verbrennung anheimfallen, scheint beim schweren Diabetes diese den Verbrennungsprozeß einleitende Spaltung des Traubenzuckers in den kranken Muskelzellen mehr oder weniger not zu leiden. Da nun aber ohne vorausgegangenen Zerfall seiner Moleküle der Zucker in den tierischen Geweben nicht verbrannt werden kann (vgl. Teil I, S. 268), erzeugt er Hyperglykämie und tritt im Harn zu Tage.

Bei dieser Auffassung wird es verständlich, daß die Glykosurie in den schweren Formen des Diabetes auch bei reiner Eiweißkost nicht völlig sistiert wird. Denn es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die Glykogenablagerungen wie in der Leber (vgl. Teil I, S. 260), so auch in den Muskeln sich nicht nur aus den genossenen Kohlehydraten, sondern auch, falls diese fehlen, aus den Eiweißstoffen bilden.

Allerdings liegt der Gedanke am nächsten, daß die Hyperglykämie der schweren Diabetesformen einfach aus einer herabgesetzten Oxydationsfähigkeit des Organismus herzuleiten sei. Indessen ist dies nicht der Fall. Eingehende Untersuchungen haben diese Anschauung widerlegt.

Wie zuerst Schultzen [2]) festgestellt hat, verbrennen die Diabetiker der schweren Form milchsaure und pflanzensaure Alkalien, ferner den Inosit sowie den der Zuckergruppe nahestehenden Mannit [3]) ebenso gut wie Gesunde.

Besonders überzeugend aber sprechen gegen eine herabgesetzte Oxydationsenergie in den Geweben der an schwerem Diabetes Leidenden die Beobachtungen von Nencki und Sieber [4]). Sie benutzten als Maßstab für die vitale Verbrennungsintensität das Benzol, da es bekannt ist, daß besonders dieses von allen aromatischen Kohlenwasserstoffen im Organismus des Menschen und der Säuger nur sehr

1) Vgl. Seegen, „Die Zuckerbildung im Tierkörper", Berlin 1890, S. 254 u. 255.

2) O. Schultzen, Berliner klin. Wochenschrift, 1872, No. 35. Nencki und Sieber, Untersuchungen über die physiologische Oxydation, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 26, 1882, S. 35.

3) Vergl. E. Külz, Beiträge zur Pathologie u. Therapie des Diabetes, Teil I, Marburg 1874 sowie Sitzungsber. d. Ges. zur Beförderung d. ges. Naturwissensch. zu Marburg, 1876, No. 4.

4) Nencki u. Sieber, a. a. O.

schwer oxydierbar ist[1]). Nach Verabreichung von Benzol an Gesunde wird nur ein kleiner Bruchteil desselben zu Phenol oxydiert. Die Versuche bei Diabetikern der schweren Form ergaben nun, daß diese Kranken mindestens ebenso gut als Gesunde die Oxydation des Benzols vollbringen, und so schließen Nencki und Sieber aus ihren Befunden, daß die Gewebe der in Rede stehenden Zuckerkranken sicher auch den Traubenzucker verbrennen würden, falls sie ihn nur vorher zu spalten vermöchten, eine Anschauung, welche übrigens schon früher von Scheremetjewski[2]) Schultzen[3]), sowie von Cantani[4]) ausgesprochen wurde.

Weiter haben eine Reihe von Untersuchungen[5]) über den respiratorischen Gaswechsel bei Diabetikern der schweren Form gezeigt, daß derartige Patienten auch in Bezug auf ihre Atmung von den physiologischen Verhältnissen nicht abweichen, indem sie bei Fleisch- und Fettkost diejenigen Mengen von Sauerstoff aufzunehmen imstande sind, welche zur vollständigen Verbrennung des eingeführten oxydationsfähigen Materials notwendig sind, wiewohl bei diesen Versuchen infolge der Kohlehydratentziehung und der Notwendigkeit, im wesentlichen mit Fett den Kalorienbedarf zu decken, durch reichliche Nahrungszufuhr besonders hohe Anforderungen an die Sauerstoffaufnahme gestellt wurden.

Endlich ist es für unsere Frage von gewisser Bedeutung, daß die Verbrennung des Traubenzuckers im Organismus gegenüber anderen Nährstoffen besonders leicht zu erfolgen scheint. Denn wir kennen eine Erkrankung, nämlich die Phosphorvergiftung, bei welcher thatsächlich die Oxydationsprozesse erheblich herabgesetzt sind[6]), ohne daß von Glykosurie etwas zu bemerken ist. Der Traubenzucker wird von den betreffenden Patienten offenbar vollkommen gespalten und verbrannt; denn die nach Phosphorintoxikation im Urin zu findende Fleischmilchsäure ist nach unseren Ausführungen (vgl. Teil I, S. 256) nicht als ein Abkömmling des Traubenzuckers, sondern als ein nicht zur Oxydation gelangtes Spaltungsprodukt der Eiweißstoffe zu betrachten. Es ist demnach gar nicht einzusehen, warum beim schweren Diabetes, der im Gegensatz zur Phosphorvergiftung die Oxydationsenergie ungehindert fortbestehen läßt, die Glykose nicht verbrannt

---

1) Vergl. Teil I, S. 214, Anmerk. 2, sowie besonders Nencki u. Giacosa, Ueber die Oxydation der aromatischen Kohlenwasserstoffe im Tierkörper, Zeitschrift für physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 325.

2) Scheremetjewski, Arbeiten aus dem physiol. Institut zu Leipzig, 1868.

3) O. Schultzen, a. a. O.

4) A. Cantani, Der Diabetes mellitus, deutsch von S. Hahn, Berlin 1877.

5) C. Voit, Handbuch d. Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels u. d. Ernährung, 1881, S. 226. Leo, Ueber den respiratorischen Stoffwechsel beim Diabetes mellitus, Zeitschr. f. klin. Med., Suppl. Bd. 19 sowie Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1890, S. 227. Vgl. namentl. auch Weintraud und Laves, Ueber den respiratorischen Stoffwechsel im Diabetes mellitus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 603.

6) J. Bauer, Zeitschr. f. Biol., Bd. 7, 1871, S. 63 sowie Bd. 14, 1878, S. 527.

werden sollte, falls nicht jene Spaltung des Traubenzuckers, welche seiner Oxydation notwendigerweise vorausgehen muß, gestört wäre.

Die Aetiologie des schweren Diabetes, als einer degenerativen Erkrankung gewisser Centra des Nervensystems, macht es verständlich, daß die vorher erwähnten Fälle von leichtem Diabetes, welche ebenfalls auf nervöser Grundlage sich entwickeln, bisweilen in die schwere Form übergehen. Man kann sich vorstellen, daß zunächst ein vasomotorisches Centrum, welches die Blutverteilung in der Leber beherrscht, erkrankt, während dann später die Alteration eines trophischen Centrums nachfolgt, von dessen Intaktsein die normalen Stoffumsetzungen in den Muskelzellen abhängen. Indessen kann offenbar auch das trophische Centrum für die Muskelernährung primär erkranken, was zahlreiche Beobachtungen erklären würde, bei denen der Diabetes von Anfang an sogleich mit den Erscheinungen der schweren Form einsetzt. Daneben ist dann in diesem Falle das vasomotorische Centrum für die Leber entweder gleichzeitig von dem Prozeß ergriffen, oder aber bald mehr, bald weniger intakt. Hieraus erklären sich möglicherweise die wechselnden Befunde, nach denen bisweilen in der Leber von Diabetikern der schweren Form reichlich Glykogen nachgewiesen wurde [1]), während man es in anderen Fällen gänzlich vermißte, obgleich zur Vermeidung postmortaler Veränderungen noch während des Lebens dem Kranken etwas Lebersubstanz mit Hilfe eines Troikarts entnommen wurde [2]).

Daß in manchen Fällen von schwerem Diabetes die Leber noch recht erhebliche Mengen von Traubenzucker als Glykogen aufzuspeichern vermag, zeigt ferner ein Versuch von Weintraud und Laves [3]). Diese fanden, daß mit dem reichlichen Sauerstoffverbrauch eines genügend mit Fleisch ernährten Patienten keine entsprechende Kohlensäureausscheidung Hand in Hand ging. Es wurde offenbar kohlenstoffhaltiges Material im Körper zurückgehalten, was sich am einfachsten durch eine Anhäufung von Glykogen, aus Eiweißstoffen hervorgehend, erklären läßt. Diese Annahme wird um so wahrscheinlicher, als derselbe Patient, welcher bei reiner Fleischkost nur unbedeutende Mengen Zucker im Harn ausschied, nach der im Verlaufe von 6 Stunden erfolgten Verabreichung von 440 g Brot (314 g Traubenzucker entsprechend) nur 125 g Dextrose durch die Nieren eliminierte, so daß annähernd 200 g Traubenzucker im Körper zurückblieben. Daß hiervon der größte Teil als Glykogen zur Ablagerung kam, kann nicht bezweifelt werden.

Indessen dürfte diese noch vorhandene glykogenbildende Fähigkeit der Leber dem Diabetiker der schweren Form wenig nützen, da der schließlich von der Leber wieder in Umlauf gesetzte Zucker doch größtenteils nach den Muskeln transportiert wird, wo er infolge

---

1) W. Kühne, Virchow's Arch., Bd. 32, 1865, S. 543. M. Jaffé, ebendas., Bd. 36, 1866, S. 20. Külz, Pflüger's Arch., Bd. 13, 1876, S. 267. v. Mering, ebendas., Bd. 14, 1877, S. 284. Vergl. ferner Abeles, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1885, S. 449.

2) Frerichs, Ueber den Diabetes, Berlin 1884, S. 272.

3) Weintraud und Laves, Ueber den respiratorischen Stoffwechsel im Diabetes mellitus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 617—619 und S. 623.

des hier herrschenden Defekts nur unvollständige Verwendung findet, gleichviel aus welcher Quelle er auch stammen mag.

Es ist schon früher ausführlich mitgeteilt worden, daß ein schwerer Diabetes mit allen charakteristischen Symptomen dieser Krankheit sich bei verschiedenen Tieren auch durch die Exstirpation der Pankreasdrüse künstlich erzeugen läßt (vgl. Teil I, S. 151—152). Ebenso wurde bereits erwähnt, daß in gleicher Weise beim Menschen manche Fälle von schwerer Zuckerkrankheit nach den Sektionsbefunden auf eine Degeneration der Bauchspeicheldrüse zurückgeführt werden müssen[1]). Indessen ist diese Krankheitsursache, wie es scheint, keineswegs die gewöhnliche. Denn meist lassen sich in den Leichen der an schwerem Diabetes Gestorbenen keinerlei pathologische Veränderungen des Pankreas nachweisen. Trotzdem feinere Gewebsveränderungen anzunehmen, ist eine sehr gewagte Hypothese.

Fassen wir demnach alles zusammen, was über die Entstehung des schweren Diabetes aus der menschlichen Pathologie sowie durch Tierversuche bekannt ist, so müssen wir sagen, daß die hierbei als nächste Ursache der Glykosurie zu betrachtende Störung der Zuckerspaltung in den Muskeln vorwiegend zu stande kommt durch eine nicht näher bekannte Alteration des Nervensystems, daß sie aber auch nach völliger Degeneration des Pankreas eintritt, ohne daß vorläufig über die Beziehungen der erkrankten Bauchspeicheldrüse zu den veränderten Stoffumsetzungen in den Muskeln irgend ein diskutierbarer Erklärungsversuch vorliegt (vgl. Teil I, S. 152).

Es erübrigt endlich, noch einige für die Auffassung der Diabeteserkrankungen wichtige Symptome und Befunde zu besprechen.

Die absolute Menge des Harnzuckers wird beim Diabetes sehr verschieden gefunden. Bisweilen lassen sich in den leichtesten Fällen selbst bei normalem Genuß von Kohlehydraten nur Bruchteile eines Grammes im täglichen Urin nachweisen, während in den schwersten Formen über ein Kilo Traubenzucker in 24 Stunden zur Ausscheidung kam.

Meist ist im Diabetes die Menge des Harnwassers gesteigert. Statt 1700 ccm finden sich Quantitäten bis zu 16 und 18 l. Diese Polyurie muß von verschiedenen Gesichtspunkten aus beurteilt werden. Zunächst ist es verständlich, daß der aus dem Blut in die Nieren übertretende Zucker als Diureticum wirkt, indem er eine bestimmte Menge Wassers mit sich reißt, und zwar um so mehr, je stärker Hyperglykämie vorhanden ist[2]). Hiernach müßte das Harnvolumen der Diabetiker stets in einem bestimmten Verhältnis zum prozentischen Zuckergehalt des Urins stehen, so daß sich bei einem mäßigen Gehalt an Glykose, je nach den Verhältnissen, die Urinmenge kaum oder nur unbedeutend vermehrt findet (P. Frank's Diabetes decipiens). Dieser Parallelismus zwischen Zuckergehalt und Harnvolumen wird indessen nur im allgemeinen beobachtet. Es giebt Fälle, wo starke Polyurie vorhanden ist, ohne daß der Zuckergehalt des Harns ein excessiver genannt werden könnte. Ja die Glykose

---

1) Vgl. G. Hoppe-Seyler, Beitrag zur Kenntnis der Beziehungen der Erkrankung des Pankreas zum Diabetes mellitus, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 52, 1893, S. 171.

2) Ein Beispiel dieser Art findet sich bei Weintraud und Laves, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd 19, 1894, S. 623.

kann ganz aus dem Urin verschwinden, und es besteht lediglich eine abnorme Vermehrung des Harnwassers, ein Diabetes insipidus, der nicht nur häufig den Ausgang und die Einleitung vom Diabetes mellitus darstellt, sondern auch als selbständige Krankheit auftritt.

Hiernach muß die häufig über das Maß gesteigerte Polyurie beim Diabetes als eine eigentümliche, von der Zuckerausscheidung unabhängige, nervöse Erscheinung betrachtet werden, um so mehr, als Cl. Bernard gezeigt hat, daß bei Hunden die Verletzung eines bestimmten Punktes am Boden des vierten Ventrikels oberhalb der Zuckerstichstelle Polyurie ohne gleichzeitige Zuckerausscheidung zur Folge hat. Dasselbe ist der Fall nach der Durchschneidung des Kleinhirnwurms, des Splanchnicus, des Rückenmarks unterhalb des 12. Brustwirbels, sowie bei einer ganzen Reihe von funktionellen Erkrankungen des Nervensystems [1]).

Mit Polyurie ist in den meisten Fällen, aber durchaus nicht immer, auch das Auftreten von **Inosit** (vgl. S. 24) im Harn verbunden. Diese Erscheinung findet sich demnach häufig beim Diabetes mellitus [2]), ist aber dieser Krankheit keineswegs eigentümlich, sondern läßt sich auch bei Gesunden nach reichlicher Wasseraufnahme [3]), sowie bei allen pathologischen Zuständen konstatieren, welche mit einer vermehrten Ausscheidung von Harnwasser einhergehen, so namentlich beim Diabetes insipidus und bei der Schrumpfniere [4]). Man könnte sich vorstellen, daß die in abnormer Menge entleerten Wassermengen den Inosit aus den Muskeln ausspülen, wenn nicht das sicher konstatierte Fehlen dieser Substanz in manchen Fällen von ausgesprochener Polyurie mit dieser Anschauung in Widerspruch stände [5]). Uebrigens wurde schon oben mitgeteilt, daß der Diabetiker unter allen Umständen den Inosit mit Leichtigkeit zu spalten und zu oxydieren vermag.

Die Darstellung des Inosits [6]) aus dem auf $^1/_4$ seines Volumens konzentrierten Harn geschieht durch Abscheidung mittels basischen Bleiacetats, so lange noch ein Niederschlag erfolgt, nachdem der Harn vorher bei schwacher saurer Reaktion mit neutralem Bleiacetat vollständig ausgefällt ist. Man fügt dann etwas Ammoniak hinzu und läßt 2 Tage stehen. Hierauf wird der in Wasser suspendierte Bleiniederschlag mit Schwefelwasserstoff zerlegt, und der letztere im

---

1) Die Litteratur hierüber findet sich bei Leube und Salkowki, Die Lehre vom Harn, Berlin 1882, S. 319 sowie S. 395.

2) Vohl, Ueber das Auftreten des Inosits im Harn, Arch. f. physiol. Heilkunde, N. F. Bd. 2, 1858, S. 410. Neukomm, Inaug.-Diss., Zürich 1859.

3) F. Strauss, Die einfache zuckerlose Harnruhr, Inaug.-Diss. Tübingen 1864 sowie Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1872, S. 138. Külz, Ueber das Auftreten von Inosit im Harn gesunder Individuen, Verhandl. d. Marburger naturw. Ver. 1875, S. 78 u. 1876, S 70. Derselbe, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1875, S. 932 und 1876, S. 550 und 811.

4) Vgl. die Litteraturangaben bei Külz, Beiträge zur Path. und Therap. des Diabetes, Marburg 1874—1875, I, S. 171 und II, S. 29.

5) Vgl. die Bemerkungen von Leube in Leube-Salkowski's Lehre vom Harn, Berlin 1882, S. 395.

6) Boedeker und Cooper-Lane, Annal. d. Chem. und Pharm., Bd. 117, 1861, S. 118. Vgl. auch die früheren Angaben auf S. 24.

Filtrat durch Aufkochen entfernt, worauf sich beim Stehen Harnsäure ausscheidet, von welcher abgegossen wird. In der so erhaltenen Flüssigkeit kann man direkt die früher mitgeteilten Inositreaktionen von Scherer und Gallois anstellen. Will man aber den Inosit in Krystallen aus dem Harn gewinnen, so wird derselbe zum Syrup konzentriert und mit dem 3—4-fachen Volumen Alkohols ausgekocht, welcher nach dem Erkalten und Uebersättigen mit Aether allmählich den Inosit auskrystallisieren läßt. Aber auch der beim Zusatz des Alkohols zum wäßrigen Syrup regelmäßig entstehende Niederschlag kann Inosit enthalten. Diese Fällung muß daher in heißem Wasser aufgenommen, mit Alkohol versetzt und ebenfalls mit Aether übersättigt werden.

Bei der Lehre von der Resorption der Kohlehydrate wurde ausgeführt, daß in den Darmkanal gebrachte Lävulose nach ihrer Resorption, gleich der Dextrose, in der Leber als Glykogen sich abgelagert findet, wobei offenbar eine Umlagerung der Atome im Zuckermolekül derart stattfindet, daß die Ketongruppe der Lävulose in die Aldehydgruppe der Dextrose übergeht (vgl. Teil I, S. 263—264). Diese Fähigkeit zur Umformung der Lävulose in Dextrose mit nachfolgender Polymerisation der letzteren hat die Leber beim Diabetiker der leichten Form auffallender Weise nicht verloren[1]). Vielfache Versuche nach dieser Richtung führten zu dem Resultat, daß die betreffenden Individuen bei Fleischkost unter der Zugabe von Lävulose in einer Menge, welche die Assimilationsgrenze der Kranken für Traubenzucker erheblich überschritt, keinen Zucker im Urin zur Ausscheidung brachten. Die Lävulose wird von derartigen Patienten vollkommen assimiliert. Es scheinen demnach die Leberzellen nur in Bezug auf die Polymerisation des Traubenzuckers, welcher ihnen als solcher vom Darm zuströmt, geschwächt zu sein, während sie die viel kompliziertere Umformung der Lävulose in Glykogen mit Leichtigkeit vollbringen.

Der nach diesen Erfahrungen nahe liegende Gedanke, die Assimilierbarkeit der Lävulose von seiten des Diabetikers der leichten Form praktisch zu verwerten und das dem links drehenden Fruchtzucker polymere Inulin (vgl. Teil I, S. 63) in der Form von Brot zur Ernährung von Kranken dieser Kategorie zu benutzen, scheint namentlich an der schweren Verdaulichkeit dieses Kohlehydrats zu scheitern. Wenigstens wird nach neueren Versuchen von Sandmeyer[2]) von diabetischen Hunden nur ein geringer Bruchteil des Inulins resorbiert, während sich der bei weitem größte Teil des verfütterten Mehls unverändert im Kot wieder vorfindet.

Beim Diabetiker der schweren Form[3]) dagegen sowie bei Hunden mit künstlich erzeugtem Pankreasdiabetes[4]) wird nach der Zugabe

---

1) Külz, Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes, Marburg, I, 1874, S. 130.

2) W. Sandmeyer, Zeitschr. f. Biol., N. F., Bd. 13, 1894, S. 32, sowie K. Miura, ebendas., Bd. 14, 1896, S. 265.

3) Külz, a. a. O. J. Haycraft, Lävulose bei Diabetikern, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 137 (Fall I und II).

4) Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas, Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 31,

von Lävulose[1]) zur reinen Fleischnahrung zwar der Zuckergehalt des Harns meist erheblich gesteigert, aber das Mehr an ausgeschiedenem Zucker ist keine Lävulose, sondern ebenfalls Dextrose, und erst bei großen Gaben des links drehenden Zuckers gehen geringe Anteile des letzteren unverändert durch den Organismus.

Hieraus läßt sich schließen, daß im allgemeinen auch in diesen Fällen die Leber gegenüber der Lävulose normal funktioniert, indem sie dieselbe in Traubenzucker umwandelt und gleichzeitig als Glykogen fixiert[2]). Wird aber letzteres in der Folge als Traubenzucker wieder in Umlauf gesetzt, so kann derselbe in den Muskeln nur ungenügend zersetzt werden und tritt daher im Harn zu Tage.

Immerhin wird durch die vorherige Ablagerung als Glykogen und den hierdurch bedingten allmählichen Uebertritt ins Blut eine erheblich größere Menge von linksdrehendem Zucker von den kranken Muskeln verarbeitet, als dies bei der Zufuhr desselben Quantums an Dextrose der Fall ist[3]).

Uebrigens kommen auch Fälle von schwerem Diabetes vor, bei denen nach mäßigen Lävulosegaben 3 Tage lang (55 g pro die) zur reinen Fleischdiät keine Vermehrung des im Harn ausgeschiedenen Traubenzuckers zu bemerken ist[4]). Es wird sich dies offenbar nach dem Grade richten, in welchem die Muskeln den aus der Lävulose hervorgegangenen Traubenzucker noch zu spalten vermögen. Weintraud und Laves[5]) beobachteten sogar einen Diabetiker der schweren Form, welcher bei reiner Fleischdiät dauernd im Urin geringe Traubenzuckermengen zur Ausscheidung brachte, dessen Harnzucker sich trotz der Zufuhr von 200 g Lävulose nicht vermehrte. Erst wenn der linksdrehende Zucker mehrere Tage hintereinander gegeben wurde, trat eine Vermehrung des ausgeschiedenen Traubenzuckers ein, die dann rasch anwuchs und die Lävulosedarreichung zeitlich überdauerte. Diese Beobachtung läßt darauf schließen, daß zunächst eine Sättigung des Organismus mit Glykogen erfolgt, ehe die Zuckersteigerung im Urin auftrat.

Die beim Diabetiker häufig über die Norm gesteigerte Stickstoffausscheidung im Harn (vgl. S. 239) braucht durchaus nicht mit einem Verlust an Körpereiweiß verbunden zu sein, sondern

---

1893, S. 158. W. Sandmeyer, Die Folgen der partiellen Pankreasexstirpation beim Hund, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 13, 1894, S. 31.

1) Ebenso wie die Lävulose scheinen sich die Galaktose und der Milchzucker zu verhalten, da sich nach Eingabe derselben beim Diabetiker nur Dextrose im Harn findet. Vgl. Bourquelot und Troisier, Compt. rend. soc. biol., Bd. 41, 1891, S. 142, sowie Fritz Voit, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 11, 1892, S. 147.

2) Minkowski, a. a. O., sowie namentlich auch Weintraud und Laves, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 622.

3) Vgl. Weintraud und Laves, Ueber den respiratorischen Stoffwechsel eines diabetischen Hundes nach Pankreas-Exstirpation, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 636.

4) Vgl. J. Haycraft, a. a. O. S. 140 (Fall III).

5) Weintraud und Laves, Ueber den respiratorischen Stoffwechsel im Diabetes mellitus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 621—623. Vgl. auch Socin, Wie verhalten sich Diabetiker Lävulose-Einfuhr gegenüber? Inaug.-Diss. Straßburg, 1894.

erklärt sich meist aus der sehr eiweißreichen Kost der Kranken. Denn durch die mehr oder weniger notwendig gewordene Ausscheidung der Kohlehydrate aus der Nahrung tritt für den Diabetiker ein Kaloriendeficit ein, welches nur durch vermehrten Genuß von Fetten sowie namentlich von Fleisch gedeckt werden kann.

Wird also dem Diabetiker in genügender Menge Nahrungsmaterial zugeführt, welches für ihn in ausreichender Weise verwendbar ist und namentlich auch dem notwendigen Kalorienbedürfnis entspricht, so kann er damit, ebenso wie ein Gesunder mit derselben Kost, sein Stickstoffgleichgewicht bewahren [1]). Dies ist jedenfalls beim leichten Diabetes und in den minder ausgebildeten Fällen der schweren Form zutreffend. Die hier bisweilen nachgewiesene vermehrte Stickstoffausscheidung gegenüber der Stickstoffeinfuhr [2]) ist nach v. NOORDEN auf eine Unterernährung der Kranken zurückzuführen [3]).

Dagegen wird unter allen Umständen der Diabetiker von seinem Körpereiweiß einbüßen müssen, wenn selbst durch die reichste Eiweiß-Fettkost sein Kalorienbedürfnis nicht mehr gedeckt werden kann. Dies scheint in den schwersten Formen der Krankheit gegen das Ende hin der Fall zu sein, wo ein übergroßer Anteil der Spannkräfte von zerfallenden Nahrungseiweiß in der Form von Zucker unbenutzt den Organismus verläßt. Hier ist denn auch eine bedeutende Abzehrung regelmäßig zu beobachten.

Nur in der schweren Form des Diabetes macht sich in vielen Fällen, und zwar meist andauernd, ein eigentümlicher, wein- bis obstartiger Geruch des Harns geltend, welcher schon von den alten Aerzten beobachtet, aber erst 1857 von PETTERS [4]) in seiner Ursache wenigstens teilweise erkannt wurde. PETTERS vermochte nämlich im Destillat solcher Harne reichlich **Aceton**

$$CO\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$$

nachzuweisen, welches sich in derselben Weise auch aus dem Blut von Diabetikern gewinnen ließ, im normalen Harn dagegen nur in Spuren vorhanden ist [5]). Im Anschluß hieran erkannte dann GER-

---

1) C. VOIT, Hermann's Handbuch d. Physiol., Bd. 6, 1881, S. 226. v. MERING, Ueber experimentellen Diabetes, V. Congr. f. inn. Med., 1886, S. 170 u. S. 188. F. VOIT, Ueber den Stoffwechsel bei Diabetes mellitus, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 11, 1892, S. 141. Vgl. auch LUSK, Ueber den Einfluß der Kohlehydrate auf den Eiweißzerfall, ebendas., Bd. 9, 1890, S. 459. W. PAUTZ, Zeitschr. f, Biol., N. F. Bd. 14, 1996, S. 249.

2) C. GAEHTGENS, Ueber den Stoffwechsel eines Diabetikers, verglichen mit dem eines Gesunden, Inaug.-Diss., Dorpat 1866. PETTENKOFER und VOIT, Ueber den Stoffverbrauch bei der Zuckerharnruhr, Zeitschr. f. Biol., Bd. 3, 1867, S. 380. FRERICHS, Ueber den Diabetes, Berlin 1884, S. 276.

3) v. NOORDEN, Pathologie des Stoffwechsels, Berlin, 1893, S. 389.

4) PETTERS, Untersuchungen über die Honigharnruhr, Prager Vierteljahrsschr., Bd. 55, 1857, S. 81. Vgl. auch die Bestätigungen dieses Befundes durch KAULICH, ebendas., Bd. 67, 1860, S. 38. CANTANI, Der Diabetes, 1878. FLEISCHER, Deutsche med. Wochenschr., 1879, No. 18.

5) LIEBEN, Annal. d. Chem. u. Pharm., 7. Supplementband, 1870,

HARDT [1]) als die Hauptquelle jenes obstartigen Geruches der diabetischen Harne die zum Aceton in naher Beziehung stehende **Acetessigsäure** [2]) oder Diacetsäure $(CH_3 . CO) CH_2 — COOH$, ein Befund, welcher indessen erst durch die Arbeiten von RUPSTEIN [3]) und späterer Forscher [4]), besonders von v. JACKSCH sichergestellt wurde. Diesen beiden Substanzen reiht sich endlich die 1884 von MINKOWSKI [5]) und gleichzeitig von KÜLZ [6]) aus dem diabetischen Harn dargestellte **Oxybuttersäure** an. Sie entspricht der zuerst von WISLICENUS [7]) und MARKOWNIKOW [8]) synthetisch gewonnenen β-Oxybuttersäure $CH_3 — CH(OH) — CH_2 — COOH$, ist aber, im Gegensatz zu der letzteren, optisch aktiv und zwar linksdrehend.

Die Oxybuttersäure erscheint im Harn nur in Begleitung der Acetessigsäure und des Acetons. Dagegen kommen letztere beiden Substanzen, namentlich in leichteren Erkrankungsfällen, auch allein vor. Die Mengen der Oxybuttersäure sind bisweilen recht bedeutend. So konnte MINKOWSKI aus einem Tagesharn, der 24 Stunden vor dem Tode gelassen wurde, nicht weniger als 20 g davon darstellen, ja KÜLZ fand in drei anderen Fällen 67, 100 und sogar 226 g.

Es kann nach neueren Untersuchungen [9]) keinem Zweifel unterliegen, daß die Acetessigsäure aus der Oxybuttersäure durch eine Oxydation im Organismus entsteht und alsdann leicht weiter in Aceton und Kohlensäure zerfällt:

$$\underset{\beta\text{-Oxybuttersäure}}{CH_3—CH(OH)—CH_2—COOH} + O = \underset{\text{Acetessigsäure}}{(CH_3 . CO)CH_2 — COOH} + H_2O$$

$$\underset{\text{Acetessigsäure}}{(CH_3 . CO)CH_2 — COOH} = \underset{\text{Aceton}}{\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \Big\rangle CO} + CO_2$$

Diesen Beziehungen der drei Substanzen zu einander entspricht

---

S. 236. Vgl. auch v. JAKSCH, Ueber Acetonurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 545 u. 553—555.

1) GERHARDT, Wiener mediz. Presse, 1865, No. 28, S. 673.

2) Ueber Acetessigsäure vgl. besonders M. CERESOLE, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 15, 1882, S. 1326 u. S. 1871.

3) RUPSTEIN, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1874, S. 865.

4) Vgl. DEICHMÜLLER, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 209, 1881, S. 22. TOLLENS, ebendas., S. 30 sowie Arch. f. klin. Med., Bd. 28, 1881, S. 193. v. JAKSCH, Ueber das Vorkommen der Acetessigsäure im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 485 und frühere Beobachtungen desselben, namentl. Prager med. Wochenschr., Bd. 5, 1880, S. 204.

5) O. MINKOWSKI, Ueber das Vorkommen von Oxybuttersäure im Harn bei Diabetes mellitus, Mediz. Centralbl., 1884, S. 242 sowie Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 18, 1884, S. 35 u. 147.

6) E. KÜLZ, Zur Kenntnis der linksdrehenden Oxybuttersäure, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 18, 1884, S. 291. Derselbe, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 165 sowie Bd. 5, 1887, S. 329.

7) WISLICENUS, Ann. d. Chem. u. Pharmak., Bd. 149, 1868, S. 205.

8) MARKOWNIKOW, ebendas., Bd. 153, 1869, S. 237.

9) Vgl. MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 31, 1893, S. 183, sowie ferner ARAKI, Beiträge zur Kenntnis der β-Oxybuttersäure und ihres Verhaltens im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 6 u. ff.

auch der Befund von Minkowski [1]), nach welchem die β-Oxybuttersäure bei der Behandlung mit Kaliumchromat und Schwefelsäure reichlich Aceton liefert, wobei als Zwischenprodukt offenbar Acetessigsäure auftritt.

Kocht man die β-Oxybuttersäure in wäßriger Lösung mit verdünnten Mineralsäuren, so entsteht aus derselben α-Krotonsäure:

$$\underset{\beta\text{-Oxybuttersäure}}{CH_3-CH(OH)-CH_2-COOH} - H_2O = \underset{\alpha\text{-Krotonsäure}}{CH_3-CH=CH-COOH}$$

Letztere ist mit den Wasserdämpfen flüchtig und scheidet sich daher beim Destillieren, namentlich nach dem Abkühlen der Vorlage, in Krystallen ab. So erklärt es sich, daß Stadelmann [2]) schon vor der besprochenen Entdeckung der Oxybuttersäure durch Minkowski und Külz aus dem Destillat von mit Schwefelsäure versetzten diabetischen Harnen α-Krotonsäure darstellen konnte.

Die Oxybuttersäure, Acetessigsäure und das Aceton sind zweifellos als Produkte von zerfallenen Eiweißstoffen des Organismus zu betrachten, denn ihre Mengen im Harn steigen unverkennbar mit der vermehrten Stickstoffausscheidung, während sie von dem Grad der Glykosurie in keiner Weise beeinflußt werden [3]). Uebrigens läßt sich, wie v. Jaksch gefunden hat, auch unter den Produkten der direkten Oxydation von Eiweißstoffen neben viel Fettsäuren regelmäßig etwas Aceton nachweisen.

Daß mit dem Auftreten der Oxybuttersäure und der Acetessigsäure im Harn der Kranken auch die Ammoniakmengen auf Kosten des Harnstoffs entsprechend vermehrt werden [4]), ist nach dem früher Mitgeteilten (vgl. S. 221) leicht verständlich.

Es ist behauptet worden [5]), daß durch die Anwesenheit der besprochenen Säuren in den Säften die Blutalkalescenz beim Diabetes

---

1) Minkowski, a. a. O. Bd. 18, 1884, S. 42.

2) E. Stadelmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 17, 1883, S. 419 sowie „Ueber die im Harne von Diabetikern vorkommende pathologische Säure“, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd 3, 1885, S. 140.

3) Ebstein, Weiteres über Diabetes, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 30, 1882, S. 1. Jaenicke, Beitrag zur sogen. Acetonämie, ebendas., S. 108. G. Rosenfeld, Ueber die Entstehung des Acetons, Deutsch. med. Wochenschr., 1885, No. 40. Vgl. ferner R. v. Jaksch, Ueber Acetonurie und Diaceturie, Berlin, Hirschwald, 1885. H. Wolpe, Untersuchungen über die Oxybuttersäure des diabetischen Harns, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 21, 1886, S. 138.

4) Vgl. E. Münzer, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 32, 1893, S. 379—381.

5) Vgl. v. Jaksch, Ueber diabetische Lipacidurie und Lipacidämie, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 11, 1886, S. 307 sowie „Ueber die Alkalescenz des Blutes bei Krankheiten“, ebendas., Bd. 13, 1888. Rumpf, Alkalimetrische Untersuchungen des Blutes bei Krankheiten, Inaug.-Diss., Kiel 1891 sowie Centralbl. f. klin. Med., Bd. 12, 1891, S. 441. Peiper, Alkalimetrische Untersuchungen des Blutes unter normalen und pathologischen Zuständen, Virchow's Arch., Bd. 116, 1891. Vgl. übrigens hiergegen die Angaben von Frerichs (Ueber den Diabetes, 1884, S. 119), welcher unter denselben Umständen keine Abnahme der Alkalescenz nachzuweisen vermochte.

der schweren Form deutlich herabgesetzt sei. Diese Angaben verdienen indessen — so allgemein gefaßt — a priori begründetes Mißtrauen. Denn es ist fast ausgeschlossen, daß die regulierenden Einrichtungen des Organismus, welche die konstante Zusammensetzung der Säfte überwachen, bei irgend einer länger bestehenden Krankheit so weit erlahmen könnten, ohne daß der Organismus sich in völliger Auflösung befindet. In der That sind denn auch die Methoden der Alkalescenzbestimmungen im Blute so mangelhaft, daß ihre Resultate diesen kritischen Erwägungen gegenüber keine Beachtung beanspruchen können (vgl. S. 135). Schon die Thatsache, daß die Oxydationsvorgänge der Gewebe bei diesen Patienten unverändert bleiben, spricht gegen eine verminderte Alkalescenz ihrer Säfte, da ein derartiger Zustand, welcher sich z. B. durch Eingeben von viel Salzsäure erreichen läßt, sogleich einen störenden Einfluß auf die Verbrennungsprozesse ausüben würde [1]). Die in Rede stehenden organischen Säuren, welche auch im Blute der Diabetiker zweifellos nachgewiesen sind [2]), werden hier offenbar, ebenso wie beim Gesunden, durch die Bindung an Ammoniak momentan neutralisiert.

Anders liegen die Verhältnisse beim sogenannten „Coma diabeticum“, welches dem Tode der Kranken häufig vorausgeht, falls dieselben nicht an einem interkurrenten Leiden zu Grunde gehen. Diese Erscheinung, welche neben einem rapiden Eiweißzerfall [3]) besonders durch zunehmende Dyspnoë, Somnolenz und Abfall der Eigentemperatur charakterisiert ist, macht durchaus den Eindruck einer progressiven Säurevergiftung, um so mehr, als sich der Anfall wohl immer durch eine gesteigerte Ausfuhr von Oxybuttersäure, Acetessigsäure, Aceton und auch von Ammoniak einleitet, sowie ferner durch Injektionen von Natriumbikarbonatlösungen in den Darm oder unter die Haut eine sichere, wenn auch bald vorübergehende Besserung des Zustandes erzielt werden kann [4]). Die ältere Annahme, daß die abnormen Bestandteile des Blutes, namentlich das Aceton, narkotisierend wirkten und deshalb den Symptomenkomplex des Coma diabeticum veranlaßten, muß als widerlegt gelten, da alle diese Substanzen in viel größeren Mengen, als sie beim Coma diabeticum in Betracht kommen, einem Gesunden eingegeben, keine Vergiftungserscheinungen bewirken [5]).

---

1) Vgl. J. Munk, Ueber die Oxydation beim Pferde, Du Bois' Arch., 1881, S. 460.

2) Hugounenq, Ein Beitrag zur diabetischen Dyskrasie, Compt. rend. Soc. Biol., III, 1887 und Rev. de méd., Bd. 7, 1887, S. 301. Vgl. auch Minkowski, Mitteil. aus der med. Klinik zu Königsberg, 1888, S. 180.

3) Vgl. E. Münzer, Untersuchungen über die Bedeutung der Acetessigsäure für den Diabetes mellitus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 32, 1894, S. 376.

4) Vgl. Stadelmann, Ueber die Ursachen der pathologischen Ammoniakausscheidung beim Diabetes mellitus und das Coma diabeticum, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 17, 1883, S. 443. Minkowski, Mitteil. aus der mediz. Klinik zu Königsberg, 1888, S. 183.

5) Frerichs, Ueber den plötzlichen Tod und über das Coma beim Diabetes, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 6, 1883, S. 3—53. Albertoni, Entstehung der Acetonämie und des Diabetes, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 18, 1884, S. 218.

Ferner reagiert das Blut und alle Gewebe der im Coma diabeticum Gestorbenen deutlich sauer [1]) und enthält freie Oxybuttersäure und Acetessigsäure. Hieraus läßt sich mit größter Wahrscheinlichkeit schließen, daß auch schon während des Comas die Alkalescenz der Säfte mehr und mehr abgenommen hat, um schließlich in die saure Reaktion überzugehen. Uebrigens hat man unter diesen Umständen im Blute der Kranken eine starke Herabsetzung des Gehaltes an Kohlensäure nachgewiesen [2]), welche offenbar infolge des Mangels an verfügbarem Alkali in den Säften nicht mehr genügend gebunden werden kann, sich namentlich im Gehirn anhäuft und die Narkose hervorruft. Auch dieser Befund der verminderten Kohlensäure im Blute stimmt zu der Auffassung des Coma diabeticum als einer Säurevergiftung (vgl. S. 136).

Das Auftreten der Oxybuttersäure und ihrer beiden Abkömmlinge im Blut und Harn der Diabetiker erklärt sich nach der gewöhnlichen Ansicht aus einem gesteigerten Eiweißzerfall, welchem die an und für sich bei den Kranken normale Oxydationsenergie doch nicht in genügender Weise folgen könne, so daß ein Teil der Zerfallsprodukte der Eiweißstoffe unverbrannt ins Blut gelangt, wo eine weitere Veränderung derselben nicht möglich ist.

In der That sieht man diese Stoffe auch bei anderen Zuständen im Harn auftreten, welche zweifellos mit einem gesteigerten Eiweißzerfall verbunden sind; so erscheinen sie im Urin von Menschen beim andauernden Hunger namentlich dann in großer Menge, wenn durch das Ansteigen der Stickstoffausfuhr ein gesteigerter Zerfall des Organeiweißes sich anzeigt [3]). Dasselbe wird im Fieber [4]) sowie bei verschiedenen Kachexien [5]) beobachtet.

---

1) W. Kühne, Virchow's Arch., Bd. 32, 1865, S. 537. Minkowski, a. a. O.

2) Wolpe, Untersuchungen über die Oxybuttersäure des diabetischen Harns, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 21, 1886, S. 159. Minkowski, Ueber den Kohlensäuregehalt des Blutes beim Diabetes mellitus und im Coma diabeticum, Mitteil. aus der mediz. Klinik zu Königsberg, 1888, S. 174. Kraus, Ueber die Alkalescenz des Blutes bei Krankheiten, Arch. f. Heilk., Bd. 10, 1889, S. 106.

3) Tuczek, Stoffwechsel bei abstinierenden Geisteskranken, Arch. f. Psychiatrie, Bd. 15, 1884, S. 784, sowie Siemens, ebendas., Bd. 14, 1883, S. 593. v. Jaksch, Ueber Aceturie und Diaceturie, Berlin 1885, S. 85. Külz, Beiträge zur Kenntnis der linksdrehenden β-Oxybuttersäure, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 338. F. Müller, Bericht über den an Cetti ausgeführten Hungerversuch, Berl. klin. Wochenschr., 1887, S. 428. Lorenz, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 19, 1891, S. 19. Vgl. ferner G. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 6, 1883, S. 478.

4) Deichmüller, Ueber Acetonurie bei Scharlachkranken, Centralblatt f. klin. Mediz., 1882, No. 1. v. Jaksch, Ueber pathol. Acetonurie, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 5, 1882, S. 346. Seifert, Ueber Acetonurie, Verh. der Physik.-med. Ges. zu Würzburg, 1883, S. 93. Pentzoldt, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 34, 1884, S. 127. Litten, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 7, 1884, Suppl. S. 82. v. Jaksch, Ueber Acetonurie u. Diaceturie, Berlin 1885, S. 54—91. Külz, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 336—339. Baginsky, Acetonurie bei Kindern, Du Bois' Archiv, 1887, S. 349. R. v. Engel, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 20, 1892, S. 514.

5) Klemperer, Ueber den Stoffwechel und das Coma bei Krebs-

Dennoch scheint diese Erklärung nicht durchweg zu genügen. Weintraud und Laves [1]) beobachteten einen Diabetiker der schweren Form, bei dem sich durchaus kein gesteigerter Eiweißzerfall nachweisen ließ, und der dennoch dauernd im Urin Acetessigsäure und Aceton zur Ausscheidung brachte. Es bleibt für diese Fälle nur die Vorstellung übrig, daß der in den Muskeln in abnormer Menge vorhandene Zucker doch wenigstens zeitweise eine Oxydationshemmung zustande kommen läßt, so daß die Verbrennung der Eiweißstoffe nicht vollständig erfolgen kann. Hierfür würden die Versuche von Harley [2]) sprechen, welcher nach Injektionen von viel Zucker ins Blut von gesunden Hunden, denen die Ureteren vorübergehend unterbunden waren, eine Ausscheidung von Acetessigsäure und Aceton im Harn wahrnahm. Dagegen erscheint die von Harley ausgesprochene Ansicht, daß diese Substanzen durch eine Oxydation des eingespritzten Zuckers entstanden seien, nach den vorliegenden Untersuchungen nicht gerechtfertigt.

Zum Nachweis des Acetons säuert man etwa anderthalb Liter Harn mit wenigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure an und destilliert unter guter Kühlung 250—500 ccm ab und vom Destillat ebenso wieder etwa 30 ccm. Hierin ist jedenfalls die Hauptmenge des Acetons enthalten, welches indessen im Harn nicht präformiert zu sein braucht, sondern sich unter diesen Umständen auch durch die Zersetzung der Acetessigsäure bildet.

Giebt man zu einer kleinen Probe des Destillates etwas Natronlauge und dann eine genügende Menge von Jod in Jodkalium, so entsteht sofort eine gelblich-weiße Trübung und allmählich auch ein Niederschlag von Jodoform, welches besonders am Geruch ohne weiteres erkennbar ist [3]). Da aber auch andere Stoffe, namentlich Alkohol die Jodoformreaktion geben, genügt dieselbe zum Nachweis des Acetons noch nicht.

Es werden deshalb zu einer weiteren Portion des Destillates einige Tropfen einer frisch bereiteten konzentrierten Nitroprussidnatriumlösung gegeben, und ein wenig Natronlauge hinzugefügt. Hierauf wartet man einige Minuten, bis die entstandene rubinrote Färbung (vergl. die Reaktionen des Kreatinins S. 27) verblaßt ist. Uebersättigt man jetzt mit Essigsäure, so erhält man bei Anwesenheit von Aceton eine karmin- bis purpurrote Flüssigkeit, welche nach längerem Stehen blauviolett wird [4]).

---

kranken, Berliner klin. Wochenschr., 1889, No. 40 und Charité-Annalen, Bd. 16, 1891, S. 138. Gärtig, Stoffwechseluntersuchungen in einem Falle von Oesophaguskarcinom, Inaug.-Diss., Berlin 1890. R. v. Engel, a. a. O.

1) Weintraud u. Laves, Ueber den respiratorischen Stoffwechsel im Diabetes mellitus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1894, S. 616.

2) V. Harley, Ueber den physiologischen Abbau des Traubenzuckers, Du Bois' Archiv, 1893, S. 54 u. ff.

3) Vgl. Lieben, Annal. d. Chem. und Pharm., 7. Suppl.-Band, 1870, S. 236. Ueber die Verwendbarkeit dieser Methode zur quantitativen Bestimmung des Acetons vgl. Taniguti und E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 476.

4) Legal, Breslauer ärztliche Zeitschr., 1883, No. 3 u. 4. Vgl. auch Le Nobel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 18, 1884, S. 9.

Endlich kann man noch das Vermögen des Acetons, frisch gefälltes Quecksilberoxyd zu lösen, zu seinem Nachweis benutzen. Zu diesem Behuf versetzt man eine dritte Probe des Destillats mit einigen Tropfen Sublimat oder Merkurinitrat, fügt alkoholische Kalilauge bis zur stark alkalischen Reaktion hinzu, schüttelt um und filtriert durch ein dichtes Filter. Hat man, event. durch wiederholtes Aufgießen, ein ganz klares Filtrat erhalten, so überschichtet man dasselbe vorsichtig mit Schwefelammonium. Bei Gegenwart von Aceton bildet sich an der Berührungsstelle der beiden Flüssigkeiten ein grauschwarzer Saum von Schwefelquecksilber [1]). Fällt die Probe negativ aus, so kann trotzdem Aceton zugegen sein, denn das Quecksilbersulfid, welches bei Gegenwart von Aceton im Filtrat entsteht, ist in dem beim Zusammentreffen von Natron und Schwefelammonium sich bildenden Natriumsulfid nicht ganz unlöslich. Nach SALKOWSKI [2]) tropft man daher zweckmäßig in diesem Falle zu dem auf Aceton zu prüfenden Destillat frisch gefälltes, gut ausgewaschenes und in Alkohol suspendiertes Quecksilberoxyd, bis ein Teil desselben ungelöst bleibt, filtriert sorgfältig und überschichtet dann das Filtrat mit Schwefelammonium.

Uebrigens kommen nach SALKOWSKI sämtliche genannten Reaktionen auch dem Aldehyd zu, welcher indessen im Harn niemals angetroffen wird.

Die Acetessigsäure sucht man im Harn direkt auf nach dem zuerst von GERHARDT [3]) angegebenen Verfahren. Doch ist zu bemerken, daß der Urin ganz frisch untersucht werden muß, da sich beim Stehen desselben die Acetessigsäure auffallend schnell zersetzt.

Man giebt zum Urin tropfenweise eine nicht zu konzentrierte Lösung von Eisenchlorid, solange noch ein Niederschlag von Eisenphosphat entsteht. Diesen filtriert man ab und setzt zum Filtrat noch ein wenig Eisenchlorid hinzu. Bei Gegenwart von Acetessigsäure erhält man eine bordeauxrote Lösung von acetessigsaurem Eisen, welche bei längerem Stehen abblaßt.

Da aber auch andere Stoffe eine ähnliche Reaktion geben, und zwar besonders diejenigen Substanzen, welche nach der Einnahme gewisser Arzneikörper, wie Antipyrin, Kaïrin und Thallin, im Harn auftreten, so ist es unter Umständen angezeigt, die Acetessigsäure zunächst aus dem Urin zu isolieren. Man säuert denselben zu diesem Behufe stark mit Schwefelsäure an und nimmt die Acetessigsäure in Aether auf, worauf sich beim Durchschütteln des Aethers mit sehr verdünnter Eisenchloridlösung die untere wäßrige Schicht, wenigstens für kurze Zeit, schön violett bis bordeauxrot färbt.

Für den Nachweis der Oxybuttersäure ist zu bemerken, daß man dieselbe nur in Harnen zu erwarten hat, welche auch die Reaktion auf Acetessigsäure geben. Es würde also zunächst immer erst auf letztere zu prüfen sein. Außerdem zeigen solche Harne nach dem

---

1) Vgl. GUNNING, Journ. de pharm. et de chim., Bd. 4, 1881, S. 30.

2) Vgl. E. SALKOWSKI, Ueber die Untersuchung des Harns auf Aceton, Pflüger's Arch., Bd. 56, 1894, S. 345.

3) GERHARDT, Wiener med. Presse, Bd. 28, 1865, S. 673. Vergl. auch v. JAKSCH, Prager Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 3, 1882, S. 17 sowie Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 486.

Vergären und der Klärung mit neutralem Bleiacetat eine mehr oder weniger starke Linksdrehung.

Die Gegenwart von β-Oxybuttersäure ist festgestellt, wenn das Destillat eines stark mit Schwefelsäure angesäuerten Harns α-Krotonsäure enthält (vergl. S. 333). Zum Nachweis[1]) der letzteren dampft man den diabetischen Harn nach dem Vergären mit Hefe zum Syrup ein, setzt das gleiche Volumen konzentrierter Schwefelsäure hinzu und destilliert ohne Kühlung. Sind hierbei aus der Oxybuttersäure einigermaßen erhebliche Mengen Krotonsäure entstanden, so krystallisiert dieselbe in der stark abgekühlten Vorlage aus dem Destillat heraus und kann nach dem Abpressen zwischen Fließpapier an ihrem Schmelzpunkt (72° C) erkannt werden.

Geringe Mengen Krotonsäure bleiben dagegen auch beim Abkühlen in Lösung und müssen daher aus dem Destillat erst mittels Aethers ausgeschüttelt werden. Nach dem Abdunsten desselben erhält man dann die Krotonsäure, allerdings verunreinigt, namentlich durch Benzoësäure, aus der Spaltung der Hippursäure stammend, und durch Phenole, welche Beimengungen sich indessen durch Auswaschen mit kaltem Wasser leicht von der Krotonsäure entfernen lassen.

Außer den Spuren von Traubenzucker, auf welche oben hingewiesen wurde, kommt ferner ein dextrinartiges Kohlehydrat unbekannter Herkunft[2]) in jedem normalen Harn vor.

Hierfür spricht zunächst die Thatsache, daß sich in fast allen Harnen nach halbstündigem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure eine erhebliche Zunahme ihres Reduktionsvermögens gegen alkalische Kupferlösung feststellen läßt[3]). Auch die Nylander'sche Wismutprobe, welche im normalen Harn vor dem Kochen völlig negativ ausfällt, tritt nunmehr stark ein.

Ferner scheiden sich aus dem Harn während des Kochens mit der Mineralsäure in recht erheblicher Menge braune Flocken — Huminsubstanzen — ab, deren Auftreten man stets beobachtet, wenn irgend-

---

1) Vergl. Külz, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 334—336. Nach Minkowski läßt sich die Oxybuttersäure auch als solche aus dem vergorenen Harn mittels Alkohols und Aethers extrahieren und durch die Darstellung ihres Silbersalzes erkennen. Vergl. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. 18, 1884, S. 41.

2) Nach Luther entstammt das dextrinartige Kohlehydrat des Urins am wahrscheinlichsten der sekretorischen Thätigkeit der Harnblasenschleimhaut. Vgl. E. Luther, Methoden der Untersuchung des Harns auf Zucker, und über das Vorkommen von Kohlehydraten im normalen Harn, Berlin, Grosser, 1890, S. 52. Indessen scheint die Substanz auch im Blute gesunder Menschen und Rinder vorzukommen. Vgl. E. Freund, Ueber das Vorkommen von tierischem Gummi in normalem Blute, Centralbl. f. Physiol., 1892, No. 12, S. 345.

3) Flückiger, Untersuchungen über die Kupferoxyd reduzierenden Substanzen des normalen Harns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 333—340. F. Moritz, Ueber die Kupferoxyd reduzierenden Substanzen des Harns unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 46, 1890, S. 217. E. Salkowski, Ueber den Nachweis der Kohlehydrate im Harn und die Beziehung derselben zu den Huminsubstanzen, ebendas., Bd. 17, 1893, S. 236—239.

welche Kohlehydrate mit verdünnten Mineralsäuren längere Zeit gekocht werden, weil sich der anfänglich gebildete Zucker allmählich in Lävulinsäure, Ameisensäure und Huminsubstanzen zersetzt[1]). Daß auch diese beim Kochen des angesäuerten Harns sich abscheidenden Huminsubstanzen vorwiegend Abkömmlinge von Kohlehydraten sind, kann nicht wohl bezweifelt werden[2]), wiewohl auch andere Harnbestandteile an ihrer Bildung beteiligt scheinen[3]), denn Huminsubstanzen entstehen bei anhaltendem Kochen mit Mineralsäuren nicht nur aus Kohlehydraten, sondern auch aus Phenolen und anderen aromatischen Verbindungen, sowie besonders aus Humus, Torf und Braunkohle[4]). Dieser verschiedenen Herkunft entsprechend weichen denn auch die Huminkörper in ihrer Zusammensetzung erheblich von einander ab. Gemeinsam dagegen ist ihnen die Eigenschaft, beim Schmelzen mit Kalihydrat Protokatechusäure zu liefern. Sind ferner im Moment ihrer Bildung, wie z. B. im Harn, Ammoniaksalze zugegen, so nehmen sie Stickstoff in ihr molekulares Gefüge auf. Deshalb muß der Stickstoffgehalt der Huminkörper als ein zufälliger und unwesentlicher betrachtet werden[5]).

Weiter ist bemerkenswert, daß bei der Fäulnis des Harns das Auftreten von flüchtigen Fettsäuren, namentlich von Essigsäure, zu beobachten ist, deren Herkunft ebenfalls auf eine Zersetzung von Kohlehydraten bezogen werden muß[6]).

Thatsächlich ist neuerdings die Isolierung einer dextrinartigen Substanz aus dem Harn, mit Hilfe einer Beobachtung von Baumann[7])

---

1) M. Conrad und M. Guthzeit, Untersuchungen über die Einwirkung verdünnter Säuren auf Traubenzucker und Fruchtzucker, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 19, 1886, S. 2569. Hier findet sich die ältere Litteratur angeführt.

2) L. v. Udransky, Ueber die Beziehung einiger in dem Harne bereits vorgebildeter, oder daraus durch einfache Prozeduren darstellbarer Farbstoffe zu den Huminsubstanzen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 545—560 sowie Bd. 12, 1888, S. 33 u. ff. Vgl. ferner E. Salkowski, Ueber den Nachweis der Kohlehydrate im Harn und die Beziehung derselben zu den Huminsubstanzen, ebendas., Bd. 17, 1893, S. 233.

3) E. Salkowski, a. a. O., S. 234 sowie S. 268—269.

4) Die Litteratur über Huminsubstanzen findet sich bei L. v. Udransky, a. a. O., Bd. 12, 1888, S. 34 ff.

5) Vgl. L. v. Udransky, a. a. O. S. 44.

6) Neubauer in Neubauer und Vogel's Harnanalyse, 7. Aufl., 1876, S. 8. E. Salkowski, Ueber die Bildung von flüchtigen Fettsäuren bei der ammoniakalischen Harngärung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 264. Vgl. auch Bd. 17, 1893, S. 229—232, sowie Taniguti, ebendas., Bd. 14, 1890, S. 481.

7) Baumann, Ueber eine einfache Methode der Darstellung von Benzoësäureäthern, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 19, 1886, S. 3218. Ferner: Wedenski, Zur Kenntnis der Kohlehydrate im normalen Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 122. L. Kueny, Ueber Benzoësäureester der Kohlehydrate, ebendas., Bd. 14, 1890, S. 330. Salkowski, ebendas., Bd. 17, 1893, S. 253. Baisch, Ueber die Natur der Kohlehydrate des normalen Harns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 193 und Bd. 19, 1895, S. 339. Hier findet sich die übrige Litteratur.

bewerkstelligt worden [1]). Giebt man nämlich zum 3—4-fach verdünnten Urin Benzoylchlorid und Natronlauge, so bilden sich die unlöslichen Benzoësäureester aller vorhandenen Kohlehydrate, welche nach dem Abfiltrieren in eine stark abgekühlte alkoholische Lösung von Natriumäthylat eingetragen werden, wodurch ihre Verseifung erfolgt. Die Flüssigkeit wird dann mit soviel Schwefelsäure versetzt, daß saures Natriumsulfat entsteht, und enthält nunmehr außer diesem Salz nur noch die freien Kohlehydrate und Benzoësäure. Letztere läßt sich durch Ausschütteln mit Aether entfernen, während das Natriumbisulfat durch Zusatz einer gerade hinreichenden Menge von Alkohol vollkommen ausgefällt wird. Nach dem Filtrieren und dem Abdunsten des Alkohols erhält man endlich eine gelb bis bräunlich gefärbte Lösung, in welcher neben der geringen Menge Traubenzucker des normalen Harns namentlich eine dextrinartige Substanz enthalten ist.

Diese ist übrigens bereits früher von Landwehr [2]) durch Abscheidung mittels ihrer unlöslichen Kupferverbindung aus dem Harn gewonnen und als identisch mit dem **tierischen Gummi** (Vgl. Teil I, S. 36) erkannt worden, was indessen erst durch die neueren Untersuchungen von Wedenski und von Baisch mehr Beachtung gefunden hat.

Das tierische Gummi läßt sich nicht nur durch Kupfersulfat und Natronlauge, sondern auch durch starken Alkohol aus der gemeinschaftlichen Lösung der Kohlehydrate des Harns ausfällen. In Wasser aufgenommen giebt die Substanz weder Glykogen- noch Eiweißreaktionen und reduziert alkalische Kupferlösung nicht im geringsten, wohl aber giebt sie die Reaktion mit α-Naphtol und Schwefelsäure, ist schwach rechtsdrehend und läßt sich durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure in eine alkalische Kupfer- und Wismutlösungen reduzierende Verbindung überführen, während gleichzeitig eine Abscheidung von braunen Huminsubstanzen erfolgt.

Nach der Abscheidung des tierischen Gummis durch starken Alkohol ist nun aber außer der Glykose des normalen Harns noch ein weiteres alkohollösliches Kohlehydrat in der Flüssigkeit vorhanden, welches nicht Traubenzucker ist. Denn nach dem Abdunsten des Alkohols, Aufnehmen in Wasser und Vergärung mit Hefe bleibt stets ein Kohlehydrat zurück, welches sich nicht vergären läßt, dagegen alkalische Kupferlösung reduziert und mit Phenylhydrazin ein gut krystallisierendes Osazon liefert. Da ferner die Substanz stickstoffhaltig ist [3]), so scheint es nicht unwahrscheinlich, daß sie zu jenen amidartigen Verbindungen gehört, welche Derivate von Zuckerarten sind und zum Glykosamin in Beziehung stehen (vgl. Teil I, S. 38 und 58). Hiermit ist allerdings die neuere Behauptung von Baisch [4]) nicht in Einklang zu bringen, daß die fragliche Substanz „Isomaltose“ sei.

In einzelnen seltenen Fällen wurden in diabetischen Harnen beträchtliche Quantitäten eines eigentümlichen **linksdrehenden**

---

1) Vgl. Baisch, a. a. O. Bd. 19, 1895, S. 343 ff.

2) Landwehr, Tierisches Gummi, ein normaler Bestandteil des menschlichen Harns, Centralbl. f. d. mediz. Wissenschaften, 1885, Nr. 21, S. 369.

3) Baisch, a. a. O., Bd. 19, 1895, S. 367. Vgl. auch Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 249.

4) Baisch, a. a. O., Bd. 20, 1895, S. 249.

Zuckers gefunden, dessen Entstehungsweise völlig dunkel ist. Die betreffenden Patienten hatten bisweilen daneben Traubenzucker im Harn, in anderen Fällen scheint der fragliche Zucker allein vorhanden gewesen zu sein. Da die Menge des linksdrehenden Zuckers mit der Zufuhr von stärkemehlhaltiger Nahrung wächst [1]), muß man annehmen, daß er aus einer Umformung von Traubenzucker hervorgeht. Nach den eingehenden Untersuchungen von Külz [2]) besitzt die gereinigte Substanz, welche einen farblosen Syrup vorstellt, die Zusammensetzung $C_6H_{12}O_6$, reduziert alkalische Metallsalzlösungen, vergärt mit Hefe, wenn auch auffallend langsam, und liefert mit Phenylhydrazin ein bei 205° C schmelzendes Osazon. Dennoch ist der Zucker nach Külz nicht zweifellos als Lävulose anzusprechen, da er durch basisch essigsaures Blei gefällt wird, was bei der Lävulose nicht zutrifft.

Ferner ist von Leo [3]) in diabetischen Harnen linksdrehender Zucker gefunden worden, welcher sich von dem beschriebenen durch seine Unfähigkeit, mit Hefe in Gärung zu geraten, unterscheiden soll, sonst aber damit im wesentlichen übereinstimmt. Ob thatsächlich Differenzen zwischen beiden Zuckern bestehen, muß durch weitere Untersuchungen festgestellt werden. Jedenfalls ist das Vorkommen von zwei verschiedenen linksdrehenden Zuckern im diabetischen Harn wenig wahrscheinlich.

In vielen Früchten und Pflanzen, und daher auch im Bier [4]) kommen außer den gewöhnlichen Zuckern auch die Muttersubstanzen von Zuckern mit 5 Kohlenstoffatomen, namentlich der Xylose und Arabinose vor, welche letztere man als **Pentaglykosen** oder Pentosen ($C_5H_{10}O_5$) zusammenfaßt (vgl. Teil I, S. 52). Diese sind vom Menschen nur unvollkommen assimilierbar und erscheinen nach dem Eingeben selbst kleiner Mengen, wenigstens teilweise, im Harn. Deshalb kann man nach dem Genuß von Kirschen und gedörrten Pflaumen, welche fünfwertige Zucker oder deren Muttersubstanzen, die sogenanten Pentosane (Pektinstoffe, Pflanzengummi) enthalten, häufig eine typische Reduktion von alkalischer Kupferlösung im Harn konstatieren, welche nicht auf die Gegenwart von Traubenzucker, sondern von Pentosen zu beziehen ist [5]). Bei gewissen Individuen scheint die Fixierung der fünfwertigen Zucker besonders mangelhaft zu sein.

---

1) J. Seegen, Ein Fall von Lävulose im diabetischen Harn, Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1884, S. 753 und „Studien über den Stoffwechsel“, 1887.

2) Vgl. Külz, Ueber das Vorkommen einer linksdrehenden wahren Zuckerart im Harn, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 228. Hier finden sich die älteren Angaben von Gorup-Besanez, K. Zimmer, F. Röhmann und J. Seegen besprochen. Vgl. ferner schon Ventzke, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 25, 1842, S. 79.

3) Leo, Zur Kenntnis der reduzierenden Substanzen in diabetischen Harnen, Virchow's Arch., Bd. 107, 1887, S. 99 sowie Deutsch. med. Wochenschr., 1886, No. 49.

4) Vgl. Lintner und Düll, Ueber die chemische Natur des Gerstengummis, Zeitschr. f. angewandte Chem., 1891, Heft 18.

5) W. Ebstein, Einige Bemerkungen über das Verhalten der Pentaglykosen im menschlichen Organismus, Virchow's Arch., Bd. 129, 1892, S. 401—412 sowie Bd. 132, 1893, S. 368.

Daß dies unter anderem für manche Diabetiker zutrifft, ist leicht verständlich. Kaninchen und Hühner dagegen vermögen größere Mengen von Pentosen zu assimilieren, immerhin aber werden dieselben auch von diesen Tieren niemals vollständig im Organismus festgehalten [1]).

Seitdem bekannt ist, daß bei der Spaltung des aus dem Pankreas isolierten Nukleoglykoproteïdes (vgl. S. 115) eine Pentaglykose entsteht, scheint die Vermutung gerechtfertigt, daß bisweilen die im Harn aufgefundenen Pentosen nicht mit der Nahrung eingeführt werden, sondern aus dem Organismus selbst stammen. Man könnte ihre Gegenwart im Urin auf eine abnorm vermehrte Bildung und Zersetzung, oder aber auf eine mangelhafte Oxydation des in Rede stehenden Pankreas-Nukleoglykoproteïdes zurückführen. Einige der beschriebenen Fälle von Pentosurie weisen thatsächlich mit aller Entschiedenheit auf eine derartige Genese der Pentaglykosen hin [2]).

Die Gegenwart schon der geringsten Mengen von Pentaglykosen wird speciell durch eine von Tollens angegebene Reaktion erkannt, welche darauf beruht, daß die fünfwertigen Zucker schon beim gelinden Erwärmen mit starker Salzsäure Furfurol abspalten, welches mit Phloroglucin eine kirschrote Färbung giebt. Nach Salkowski [3]) läßt sich diese Probe im Harn in der Weise anstellen, daß man etwas Phloroglucin unter Erwärmen in 5—6 ccm rauchender Salzsäure auflöst, so daß ein kleiner Ueberschuß der Substanz ungelöst bleibt, die Flüssigkeit in zwei gleiche Portionen teilt und nach dem Erkalten die eine Hälfte zu einem halben Kubikcentimeter des zu prüfenden Harns, die andere Hälfte dagegen zu einer gleichen Menge normalen Urins giebt, nachdem man die Harne zweckmäßig mit Tierkohle entfärbt hat. Stellt man sodann beide Gläschen in ein Becherglas mit siedendem Wasser, so zeigt der pentaglykosehaltige Harn in wenig Augenblicken einen intensiv roten oberen Saum, von dem sich bald die Färbung nach unten ausbreitet, während der normale Harn seine Farbe kaum verändert. Verdünnt man die rote Flüssigkeit mit dem gleichen Volumen Wasser, so läßt sich der Farbstoff in Amylalkohol aufnehmen. Dieselbe Reaktion mit Phloroglucin und Salzsäure giebt allerdings auch die Glykoronsäure [4]).

---

1) E. Salkowski, Ueber das Verhalten der Pentosen im Tierkörper, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1893, No. 11, S. 193. Vgl. auch M. Cremer, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 11, 1892, S. 536.

2) Vgl. E. Salkowski, Ueber die Pentosurie, eine neue Anomalie des Stoffwechsels, Berliner klin. Wochenschr., 1895, No. 17. F. Blumenthal, Berliner klin. Wochenschr., 1895, No. 26. E. Külz u. J. Vogel, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 14, 1896, S. 189.

3) E. Salkowski und Jastrowitz, Ueber eine bisher nicht beobachtete Zuckerart im Harn, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1892, Nr. 19. E. Salkowski, Ueber das Vorkommen der Pentaglykosen im Harn, ebendas., No. 32. Der Nachweis der Pentaglykosen mittels Phenylhydrazins findet sich beschrieben bei E. Salkowski, Ueber die Pentosurie etc., Berliner klin. Wochenschr., 1895, No. 17, Sep. S. 2 ff.

4) Wheeler und Tollens, Untersuchungen über den Holzgummi, Annal. der Chem. und Pharm., Bd. 254, 1889, S. 333. Günther, de Chalmot und Tollens, Ueber die Bildung von Furfurol aus Glykoronsäure etc., Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 25, 1892, S. 2569.

Sind in pentosehaltigen Harnen aber nur einigermaßen größere Quantitäten dieser Substanzen vorhanden, so zeigen außerdem die Urine ausgebildete Reduktionsfähigkeit, wenigstens gegen alkalische Kupferlösung. Trotzdem aber fällt die Gärungsprobe negativ aus. Erhitzt man ferner die betreffenden, mit essigsaurem Phenylhydrazin versetzten Harne längere Zeit (ca. 1 1/2 Stunde) im Wasserbad, so bilden sich die nadelförmigen Krystalle der Osazone der Pentaglykosen, von denen diejenigen der Arabinose und Xylose bei 159° C schmelzen. Eine schwache Rechtsdrehung des Urins ist nur bei Anwesenheit von Xylose zu beobachten, während die Arabinose optisch inaktiv ist.

Milchzucker ($C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O$) tritt zeitweise, wie es scheint, bei allen Frauen und weiblichen Tieren am Ende der Schwangerschaft im Harn auf. Ferner ist diese Erscheinung in den ersten Tagen nach der Geburt bei Frauen sehr häufig beobachtet worden[1]). Als Ursache der Laktosurie muß eine auch unter physiologischen Verhältnissen häufig vorkommende mechanische Stauung des Sekretes der Milchdrüse betrachtet werden, wodurch die Resorption des Milchzuckers in die Säftemasse erfolgt[2]). Hiermit stimmt vor allem die Erfahrung, daß die Ausscheidung von Milchzucker besonders reichlich bei Frauen zu beobachten ist, welche nicht stillen, das Säugegeschäft unterbrechen, oder bei denen die Milch in großem Ueberschuß vorhanden ist. Daher gilt die Laktosurie geradezu als ein Kennzeichen vortrefflicher Ammen[3]).

Die leichte Entstehung der Milchzuckerausscheidung im Puerperium hat man dadurch erklären wollen, daß der aus der Brustdrüse resorbierte Milchzucker nicht die Leber passiert, hier also nicht als Glykogen festgehalten werden kann. Da somit die Laktose im großen Kreislauf sogleich den Nieren zuströmt, würde sie von diesen Organen als überschüssiger Zucker in den Harn befördert.

Diese Erklärung der Laktosurie scheint indessen nicht mehr zutreffend, seitdem neuere Untersuchungen festgestellt haben, daß die Doppelzucker und somit auch die Laktose überhaupt nicht als solche assimilierbar sind. Es scheint vielmehr, daß dieselben vor ihrer Aufnahme in die Säfte entweder im Darm oder in der Darmwand in

---

1) Das sehr häufige Auftreten eines Zuckers im Harn während des Puerperiums hat zuerst Heller beobachtet. Vgl. Heller, Sitzungsber. d. Ges. d. Aerzte in Wien, Oktober 1849. Ferner: Blot, Gazette hebdom., 1855, S. 720. Die übrige Litteratur findet sich bei F. Hofmeister, Ueber Laktosurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 101. Dieser bestimmte den fraglichen Zucker zuerst als Milchzucker. Vgl. ferner Johannowsky, Ueber den Zuckergehalt des Harns der Wöchnerinnen, Arch. f. Gynäk., Bd. 12, 1877, S. 448. Kaltenbach, Laktosurie der Wöchnerinnen, Zeitschr. f. Gynäk. und Geburtsk., Bd. 4, 1879, S. 161 sowie Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 360.

2) Heller, a. a. O. Kirsten, Monatshefte f. Geburtskunde, Bd. 9, 1857, S. 437, und besonders Sinéty, Gaz. méd. de Paris, 1873, S. 573 und 599. Vgl. ferner Ney, Ueber das Vorkommen von Zucker im Harn der Schwangeren, Gebärenden und Wöchnerinnen, Inaug.-Diss. Basel, 1889 sowie Arch. f. Gynäk., Bd. 35, 1889, S. 239. Luther, Methoden der Untersuchung des Harns auf Zucker etc., Berlin, Grosser, 1890, S. 48 und 52.

3) Ney, a. a. O.

Monosaccharide gespalten werden müssen, falls sie nicht der Ausscheidung durch die Nieren anheim fallen sollen. Hierfür sprechen sowohl die schon mitgeteilten Versuche von VOIT[1]), daß der Rohrzucker, im Gegensatz zu den Monosacchariden, kein direkter Glykogenbildner ist, und ferner die ausgedehnten Versuche von DASTRE[2]) gerade mit Milchzucker.

Dieser Forscher sah Hunden und Kaninchen intravenös beigebrachten Milchzucker fast in seiner ganzen Menge im Harn wieder auftreten, auch wenn er verhältnismäßig kleine Dosen injizierte. Entsprechend gestaltete sich das Resultat, als DASTRE die Extremitäten eines noch lebenden Hundes sowie ein schlagendes Schildkrötenherz unter Zusatz von Milchzucker künstlich durchblutete. Während bei gleichen Versuchen mit vorher invertierter Laktose die Komponenten derselben während der Durchblutung aus dem Kreislauf verschwanden, fand sich, bei Anwendung von Milchzucker selbst, dieser in der Blutflüssigkeit in seiner ganzen Menge wieder vor.

Der Nachweis von Milchzucker ist im Harn nicht direkt zu führen, vielmehr muß die Laktose zunächst aus dem Urin isoliert werden. Zu diesem Zwecke kann man nach HOFMEISTER[3]) in der Weise verfahren, daß der frische Harn direkt mit neutralem Bleiacetat und Ammoniak sorgfältig und vollkommen ausgefällt wird, so daß das Filtrat keine Drehung mehr zeigt. Den ausgewaschenen Niederschlag suspendiert man in Wasser, zersetzt ihn mit Schwefelwasserstoff, entfernt die frei gewordene Salzsäure und Phosphorsäure aus der Flüssigkeit durch Schütteln mit Silberoxyd und filtriert von den Silbersalzen nebst dem überschüssigen Silberoxyd ab. Im Filtrat wird durch abermaliges Einleiten von Schwefelwasserstoff das gelöste Silber niedergeschlagen und nach dem Abfiltrieren des Schwefelsilbers die noch vorhandene saure Reaktion der Lösung durch Zusatz von etwas überschüssigem Bariumkarbonat abgestumpft. Die nunmehr stark eingedampfte, aber nicht syrupöse Flüssigkeit wird nach dem nochmaligen Filtrieren mit so viel 90-proz. Alkohol versetzt, daß ein flockiger Niederschlag entsteht. Aus dem alkoholischen Filtrat setzen sich nach dem vorsichtigen Abdunsten und Stehen über Schwefelsäure Krystalle von Milchzucker ab, welche durch Ausziehen der getrockneten Substanz mit kochendem 70-proz. Alkohol, wobei die den Krystallen anhängende schmierige Substanz ungelöst zurückbleibt, sowie durch Umkrystallisieren aus Wasser völlig farblos und aschefrei erhalten werden können.

Zur Identifizierung des Milchzuckers kann zunächst seine Krystallform dienen, sowie seine Unlöslichkeit in absolutem Alkohol, ferner seine Löslichkeit in siedendem Weingeist von 70 Proz., die Abgabe des Krystallwassers bei 130° C, das Schmelzen der wasserfreien Substanz bei 203° C, die Darstellung des genau bei 200° C schmelzenden Laktosazons, die schwierige Vergärung mit Hefe, die Ueberführung in

---

1) Vgl. Teil I, S. 267.

2) A. DASTRE, Arch. de Physiol., Bd. 21, 1891, S. 718 sowie Compt. rend. soc. biol., Bd. 41, 1891, S. 145. Ferner: Umformung des Milchzuckers im Organismus, Mémoire à l'académie de science, Bd. 22, 1892, S. 103.

3) F. HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 104—108.

schwer lösliche Schleimsäure durch Oxydation mit Salpetersäure, die Reduktionsfähigkeit gegenüber alkalischer Kupfer- und Wismutlösung einerseits, andererseits aber die Indifferenz gegen BARFOED's Reagens, sowie endlich die Feststellung, daß der dargestellte Zucker durch halbstündiges Kochen mit verdünnter Salzsäure eine Steigerung seiner Rechtsdrehung und seines Reduktionsvermögens erfährt.

Ein großer Teil dieser Reaktionen läßt sich natürlich auch in der durch Fällung des Harns mittels Bleiacetats und Ammoniaks mit nachfolgender Zersetzung des Niederschlages durch Schwefelwasserstoff gewonnenen Milchzuckerlösung anstellen, so daß für den bloßen Nachweis der Laktose in den meisten Fällen die immerhin langwierige Reindarstellung der Krystalle umgangen werden kann. Immerhin hat man bei Anstellung der Reaktionen zu beachten, daß sich in dieser wäßrigen Milchzuckerlösung auch die geringen Traubenzuckermengen des normalen Harns befinden.

Die esterartigen **gepaarten Glykoronsäuren** (vergl. Teil I, S. 213) sind keine Bestandteile des normalen oder pathologischen Harns. Denn derselbe giebt nicht die oben beschriebene Phloroglucin-Salzsäure-Reaktion von TOLLENS, welche den Pentosen und der Glykoronsäure gemeinsam ist (vergl. S. 342). Letztere wird vielmehr nur nach der Einführung fremder, der gewöhnlichen Nahrung nicht zugehöriger Stoffe, und zwar mit diesen oder ihren Oxydationsprodukten gepaart, im Harn angetroffen, wodurch eine Entgiftung dieser an sich dem Organismus schädlichen Substanzen herbeigeführt wird. Hierüber ist schon früher ausführlich berichtet worden.

Da die gepaarten Glykoronsäuren auch im Harn von ausgehungerten Tieren nach der Einführung der in Frage kommenden heterogenen Stoffe reichlich gefunden werden, läßt sich schließen, daß diese Säure gleich dem ihr verwandten Traubenzucker nicht nur aus den genossenen Kohlehydraten, sondern auch aus den stickstofffreien Atomkomplexen der Eiweißstoffe hervorgehen kann [1]). Man muß sich vorstellen, daß im Bedürfnisfalle zunächst aus dem Glykogen oder aber, falls dieses fehlt, aus den Eiweißstoffen der Gewebe Traubenzucker entsteht, welcher mit den giftigen Substanzen unter Sauerstoffaufnahme zu indifferenten Glykoronsäureestern zusammentritt. Eine weitere Oxydation der Glykoronsäure aber wird durch ihre Anlagerung an die schwer oxydierbaren Fremdkörper verhindert, wie ja auch das sonst leicht verbrennbare Glykokoll und der Aethylalkohol durch die Paarung mit der schwer oxydierbaren Benzoësäure, beziehungsweise mit der unverbrennlichen Schwefelsäure unverändert den Organismus durchwandern (vgl. Teil I, S. 212).

In Bezug auf die neueren Untersuchungen SCHMIEDEBERG's (vgl. Teil I, S. 38) muß man endlich daran denken, ob nicht vielleicht auch als die Muttersubstanz der Glykoronsäure die bereits öfter erwähnte Chondroïtinschwefelsäure des Knorpels zu betrachten ist, welche ja bei der künstlichen Zersetzung Glykoronsäure liefert. SCHMIEDEBERG hält es für möglich, daß der Knorpel nicht nur die Bildungsstätte und das Reservoir für die Chondroïtinschwefelsäure,

---

1) H. THIERFELDER, Ueber die Bildung von Glykoronsäure beim Hungertier, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 163. Vgl. indessen auch E. NEBELTHAU, Zur Kenntnis der Glykoronsäurebildung während der Karenz, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 10, 1891, S. 130.

sondern zugleich auch für die Glykoronsäure ist. Diese Anschauung würde sehr an Wahrscheinlichkeit gewinnen, wenn es gelingen sollte, die Chondroïtinschwefelsäure auch in anderen Organen als im Knorpel nachzuweisen. Vorderhand ist allerdings nicht einzusehen, wie die bekannten Paarlinge der Glykoronsäure, wenn sie in die Säftemasse treten, in ihrer ganzen Menge mit der Knorpelsubstanz in Berührung kommen sollen.

Glykoronsäureester führende Harne drehen ausnahmslos links, obgleich die Glykoronsäure selbst rechtsdrehend ist. Ferner reduzieren die meisten dieser Harne alkalische Kupfer- und Wismutlösungen wie bei der Gegenwart von Traubenzucker; hiervon machen indessen diejenigen Urine eine Ausnahme, welche Glykoronsäureverbindungen des Butylchlorals, Phenols, Kamphers und einzelner anderer Stoffe enthalten.

Der Nachweis der Glykoronsäure gelingt erst nach der Isolierung ihrer Verbindungen aus dem Harn, worauf die freie Glykoronsäure aus ihren Estern durch Behandlung derselben mit überhitztem Wasser von 120—140° C, weniger zweckmäßig durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure abgespalten und identifiziert werden kann.

Die Reindarstellung der gepaarten Glykoronsäuren aus dem Urin ist in verschiedener Weise durchgeführt worden [1]). Im allgemeinen aber benutzt man die Löslichkeit derselben in reinem oder mit Schwefelsäure angesäuertem Alkohol, sowie ihre Eigenschaft, durch Bleisalze aus wäßriger Lösung mit oder ohne Ammoniak gefällt zu werden, worauf durch Zerlegung des Bleiniederschlages mittels Schwefelwasserstoffs die Glykoronsäureverbindungen in Freiheit gesetzt werden. Dieselben bleiben bei der nun folgenden Uebersättigung der reichlich Schwefelsäure und Phosphorsäure enthaltenden Flüssigkeit mit Baryt in Lösung und werden nach der Entfernung des überschüssigen Baryts durch Kohlensäure und dem Abfiltrieren der ausgefallenen Barytsalze als esterglykoronsaure Barytsalze mittels Alkohols gefällt. Nimmt man diese Barytsalze in Wasser auf und zersetzt dieselben vorsichtig mit Schwefelsäure, so scheiden sich nach der Entfernung des Bariumsulfats die gepaarten Glykoronsäuren, welche meist schön krystallisieren, beim Eindunsten ab.

In manchen Fällen gestaltet sich die Darstellung der gepaarten Glykoronsäuren viel einfacher. Besonders leicht ist die Reingewinnung der Euxanthonglykoronsäure $C_{19}H_{16}O_{10}$, auch Euxanthinsäure oder Porrissäure genannt [2]). Das Magnesiumsalz dieser Säure

---

1) Vergl. die Litteraturangaben Teil I, S. 213.

2) Erdmann (Journ. f. prakt. Chem., Bd. 33, 1844, S. 90 sowie Bd. 37, 1846, S. 385) erkannte die Euxanthinsäure zuerst als eine gepaarte Verbindung. Schmid (Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 93, 1855, S. 88) fand dann, daß der eine Paarling der Euxanthinsäure alkalische Kupferlösung reduziert. Durch Baeyer (Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 155, 1870, S. 257) und besonders durch Spiegel (Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 15, 1882, S. 1964) wurde dann die Natur der Euxanthinsäure genauer festgestellt. Neuere Untersuchungen der Euxanthonglykoronsäure stammen von E. Külz, Zur Kenntnis des Indischgelb und der Glykoronsäure, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 5, 1887, S. 475 und von Thierfelder, Untersuchungen über die Glykoronsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 388.

ist der Hauptbestandteil der aus Ostindien und China eingeführten wertvollen Malerfarbe, des Indischgelbs, Jaune indien, Piuri oder Puree. Dieser Farbstoff ist offenbar tierischen Ursprungs und soll nach einer Angabe aus Kamel- oder Elephantenharn gewonnen werden, nachdem die Tiere mit Mangoblättern gefüttert worden sind. In der That findet sich in dem Farbstoff neben der Euxanthinsäure ein wenig Hippursäure [1]).

Zur Isolierung der Euxanthonglykoronsäure zerreibt man das käufliche Puree mit Wasser zu einem dünnen Brei, digeriert mit Salzsäure, filtriert und entfernt die anhaftende Säure durch Waschen mit Wasser. Die in Wasser unlösliche Euxanthinsäure wird dann in heißem Alkohol gelöst, aus welchem sie sich beim Erkalten in schönen gelben Nadeln abscheidet. Nochmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol genügt, um sie völlig rein zu erhalten.

Die Euxanthonglykoronsäure spaltet sich beim einstündigen Behandeln mit gespannten Wasserdämpfen von 125° C in das ketonartige, in Aether lösliche Euxanthon $C_{13}H_8O_4$ und in Glykoronsäure. Filtriert man die saure Flüssigkeit von den ungelösten Krystallen des Euxanthons und der unzersetzt gebliebenen Euxanthinsäure ab, so geht beim wiederholten Eindampfen des Filtrats bis zum Syrup mit nachfolgendem Wiederaufnehmen in Wasser die nicht krystallisierbare Glykoronsäure in ihr laktonartiges Anhydrid $C_6H_8O_6$ über, welches sich schließlich aus der stark konzentrierten Lösung in harten monoklinen Krystallen abscheidet, die durch Umkrystallisieren aus warmem Wasser leicht völlig rein gewonnen werden.

Daß Euxanthon, dem tierischen Organismus einverleibt, wirklich im Harn als gepaarte Glykoronsäure wieder erscheint, hat Külz [2]) nachgewiesen, indem er an Hunde und Kaninchen reines Euxanthon, in wenig Alkali gelöst, verfütterte. Im intensiv gelben Harn der Tiere erschien dann regelmäßig Euxanthinsäure, daraus durch Zusatz von Salzsäure abscheidbar.

Bei anderen gepaarten Glykoronsäuren ist der durch überhitzten Dampf abgespaltene Paarling der Glykoronsäure gleich dieser in Wasser löslich. In solchen Fällen geschieht die Abscheidung der Glykoronsäure aus der gemeinsamen Lösung mittels Barytwassers als basisches Barytsalz, aus welchem dann die Glykoronsäure durch Zerlegung mittels Schwefelsäure in Freiheit gesetzt und wie vorher durch wiederholtes Eindampfen in ihr Anhydrid übergeführt werden kann.

Die Glykoronsäure [3]) $COOH-(CH.OH)_4-C{H \atop O}$ (vgl. Teil I, S. 53) bildet einen in Wasser und Alkohol löslichen Syrup, welcher bisher nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Sie dreht ebenso wie ihre gut krystallisierenden Alkalisalze rechts und ist mit Hefe nicht gärungsfähig. Das beim Kochen mit Wasser aus der Glykoronsäure entstehende Anhydrid, das Glykoron $C_6H_8O_6$, welches dicke monokline Tafeln bildet, ist im Gegensatz zur Glykoronsäure

---

1) E. Külz, a. a. O., S. 481.
2) E. Külz, a. a. O., S. 484.
3) Ueber die Reaktionen der Glykoronsäure vergl. die Teil I, S. 213 citierten Abhandlungen, besonders aber H. Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 393—409; Bd. 13, 1889, S. 275—284 u. Bd. 15, 1891, S. 71—76.

in Alkohol unlöslich, schmilzt unter Zersetzung zwischen 160—170° C und geht beim Behandeln mit schwach alkalischem Wasser wieder in Glykoronsäure über. Letztere sowohl als auch ihr Anhydrid reduzieren alkalische Kupfer- und Wismutlösungen und geben die Reaktion mit α-Naphtol und konzentrierter Schwefelsäure, falls man eine Erhitzung der Flüssigkeit vermeidet [1]). Schon beim gelinden Erwärmen mit starker Salzsäure zerfällt die Glykoronsäure unter Abspaltung von Huminsubstanz und von Furfurol, welches bei Gegenwart von Phloroglucin eine kirschrote Färbung der Flüssigkeit bewirkt (vgl. S. 342). Auch in alkalischen Lösungen und selbst beim andauernden Erhitzen mit Wasser ist die Glykoronsäure sehr unbeständig, indem sie sich unter Bildung brauner Produkte zersetzt. Mit essigsaurem Phenylhydrazin erwärmt, giebt die Glykoronsäure eine in gelben Nadeln krystallisierende Verbindung, die bei 114—115° C schmilzt.

Fleischmilchsäure $CH_3-CH.OH-COOH$ tritt im Harn nur unter pathologischen Verhältnissen auf. Sie muß nach den vorliegenden Untersuchungen in erster Linie als ein normales Zerfallsprodukt der Eiweißstoffe betrachtet werden, welche ihren Stickstoff zum Teil in der Form des milchsauren Ammoniaks austreten lassen (vergl. Teil I, S. 254—257 sowie S. 15). Unterbleibt aus irgend welchen Gründen die weitere Oxydation und Umformung des Ammoniumlaktats zu Harnstoff, so häuft es sich in abnormen Mengen im Blute an und wird deshalb in den Harn befördert. Ob ferner auch Milchsäure aus der Spaltung des Zuckers im Organismus entsteht und so im Urin erscheinen kann, bleibt dahingestellt (vgl. Teil I, S. 268).

Araki [2]) hat in neuerer Zeit versucht, der älteren Anschauung, nach welcher die im Harn auftretende Milchsäure lediglich aus dem Glykogen stammen soll, wieder Geltung zu verschaffen. Indessen sind die von Araki für seine Behauptung beigebrachten Gründe nichts weniger als überzeugend. Dieser Forscher stützt seine Behauptung namentlich auf den Befund, daß mit dem Auftreten von Milchsäure im Harn nach gewissen Vergiftungen auch ein entsprechender Schwund des Körperglykogens zu beobachten sei. Indessen ist ein innerer Zusammenhang zwischen beiden Erscheinungen keineswegs notwendig.

In letzter Instanz wird man somit das Erscheinen von Milchsäure im Harn wohl stets auf eine mangelhafte Oxydation des Ammoniumlaktats in der Leber zurückführen können, wobei als die unmittelbare Veranlassung entweder eine schwere Schädigung beziehungsweise der gänzliche Ausfall der Leberfunktion in Frage kommt (vgl. Teil I, S. 254), oder aber eine allgemeine Herabsetzung der Oxydationsenergie des Organismus [3]), welche nach Respirationsstörungen in der Agonie

1) Vgl. E. Luther, Methoden der Untersuchung des Harns auf Zucker, und über das Vorkommen von Kohlehydraten im normalen Harn, Berlin, Grosser, 1890, S. 38.

2) Araki, Ueber die Bildung von Milchsäure und Glykose im Organismus bei Sauerstoffmangel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 335 sowie Bd. 19, 1895, S. 465.

3) Lehmann, Lehrbuch der physiol. Chemie, 1850, I, S. 103. Vergl. namentlich Araki, Ueber die chemischen Aenderungen der Lebensprozesse infolge von Sauerstoffmangel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891,

sowie nach vielen Vergiftungen zu konstatieren ist. Bei schweren Phosphorintoxikationen wirken wahrscheinlich beide Umstände zusammen.

Dementsprechend hat man bei Tierversuchen eine Ausscheidung von Milchsäure wahrgenommen nach Exstirpation der Leber[1]) und nach Unterbindung der Leberarterie[2]), bei der Atmung in sauerstoffarmen Räumen[3]), in einzelnen Fällen bei der durch Aderlaß erzeugten künstlichen Anämie[4]), regelmäßig dagegen nach der Abkühlung von Warmblütern, bis ihre Körpertemperatur bis auf 28—26° C gesunken war[5]), sowie nach Vergiftung mit Kohlenoxyd, Blausäure, Kurare, Strychnin, Morphin, Amylnitrit, Veratrin, Kokaïn, arseniger Säure und Phosphor[6]).

Im menschlichen Harn ist Milchsäure zuerst von SCHULTZEN und RIESS[7]) bei der akuten gelben Leberatrophie, sowie nach Phosphorvergiftung mit Sicherheit nachgewiesen worden. Ferner hat man diese Säure vorübergehend nach starken körperlichen Anstrengungen, namentlich bei Soldaten nach ausgedehnten Märschen, im Urin gefunden, was ohne Zweifel auf Oxydationsstörungen zurückgeführt werden muß[8]). Ferner zeigt sich infolge der stattgehabten Respirationsstörung Milchsäure im Harn von Epileptikern unmittelbar nach einem

---

S. 335 u. S. 546; Bd. 16, 1892, S. 453; Bd. 17, 1893, S. 311; Bd. 19, 1895, S. 422.

1) MINKOWSKI, Ueber den Einfluß der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 21, 1886, S. 41 sowie „Ueber die Ursache der Milchsäureausscheidung nach Leberexstirpation, ebendas., Bd. 31, 1893, S. 214.

2) H. ZILLESSEN, Ueber die Bildung von Milchsäure und Glykose in den Organen bei gestörter Cirkulation und bei Blausäurevergiftung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 393—396.

3) ARAKI, a. a. O., Bd. 15, S. 342—350; Bd. 19, S. 434—437, 442.

4) IRASAVA, Ueber die Milchsäure im Blut und Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 350. ARAKI, a. a. O., Bd. 19, 1895, S. 424.

5) ARAKI, a. a. O., Bd. 16, 1892, S. 453—458.

6) ARAKI, a. a. O., Bd. 15, S. 351—362 u. S. 546—561, Bd. 17, S. 314—339, Bd. 19, S. 426—434, 438 u. ff. ZILLESSEN, a. a. O.

7) SCHULTZEN u. RIESS, Charité-Annalen, Bd. 15, 1867 sowie „Die akute Phosphorvergiftung und die akute Leberatrophie", Berlin 1869. F. RÖHMANN, Chemische Untersuchung von Harn und Leber bei einem Falle von akuter Leberatrophie, Berliner klin. Wochenschrift, 1888, No. 43, Sep. S. 4. ROSENHEIM, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 15, 1889, S. 444. BADT, Kritische u. klinische Beiträge zur Lehre vom Stoffwechel bei Phosphorvergiftung, Inaug.-Diss., Berlin 1891, S. 50. WIRSING, Akute gelbe Leberatrophie mit günstigem Ausgang, Würzburg 1892. Ueber das Auftreten von Fleischmilchsäure nach Phosphorvergiftung vgl. auch MÜNZER und PALMA, Ueber den Stoffwechsel des Menschen bei Kohlendunstvergiftung, Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 15, 1894, Sep. S. 13.

8) LEHMANN, Lehrbuch der physiol. Chemie, 1850, I, S. 103. SPIRO, Beiträge zur Physiologie der Milchsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 1, 1877, S. 117. COLASANTI und MOSCATELLI, Chem. Centralbl., 1888, S. 758 sowie „Ueber den Milchsäuregehalt des menschlichen Harns", Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 27, 1890, S. 158.

Anfalle [1]). Derselbe Befund ist bei langdauernden Anämien [2]) nach Kohlenoxydvergiftung [3]) sowie in vielen Fällen kurz vor dem Tode bei ganz verschiedenen Krankheiten konstatiert worden [4]). Die Angaben über das Auftreten von Milchsäure im Urin bei Osteomalacie scheinen widerlegt zu sein [5]).

Zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung der Fleischmilchsäure im Harn wird derselbe auf dem Wasserbade zum Syrup konzentriert und aus diesem das fleischmilchsaure Zink genau in derselben Weise dargestellt, wie dies beim Muskel ausführlich beschrieben wurde [6]).

Doch ist zu bemerken, daß der definitive Nachweis der Milchsäure mit der Darstellung ihres Zinksalzes keineswegs erschöpft ist. Will man nicht argen Täuschungen namentlich durch die aromatischen Oxysäuren des Harns [7]) ausgesetzt sein, so ist eine Krystallwasserbestimmung (vgl. S. 9) durchaus erforderlich [8]).

Weiter empfiehlt es sich [9]), einen Teil des gewonnenen Zinklaktates mit 3 Teilen Wasser und 1 Teil konz. Schwefelsäure im zugeschmolzenen Glasrohr 8 Stunden lang auf etwa 150° C zu erhitzen. Hierbei zerfällt die Milchsäure in Ameisensäure und Aldehyd [10]), welcher sich schon durch seinen Geruch bemerkbar macht. Die Flüssigkeit wird dann mit Soda neutralisiert, in ein Kölbchen gegeben und unter guter Kühlung destilliert, wobei der Aldehyd übergeht und in der Vorlage an seinen charakteristischen Reaktionen erkennbar ist. Die im Kolben zurückgebliebene, schwach alkalische Flüssigkeit, mit verdünnter Schwefelsäure stark angesäuert und nochmals der Destillation unterworfen, giebt ein Destillat, welches Ameisensäure enthält. Daher entsteht nach Uebersättigung mit Baryt, Einleiten von Kohlensäure, Kochen, Filtrieren und Eindampfen lösliches Bariumformiat, welches beim Erwärmen mit Silbernitrat dasselbe unter Abscheidung von Silber und Entwicklung von Kohlensäure reduziert, sowie beim Erhitzen mit Quecksilberchlorid einen weißen Niederschlag von Kalomel giebt, während ebenfalls Kohlensäure entweicht.

Neben der Fleischmilchsäure ist von Araki [11]) auch **Gärungsmilchsäure** im Harn eines mit Arsen vergifteten Kaninchens gefunden worden. Dies stimmt zu der Angabe von Heinz und von Wislicenus (vgl. S. 8), daß auch im Muskel neben der optischen

---

1) Araki, a. a. O., Bd. 15, 1891, S. 363.

2) G. Hoppe-Seyler, Therapeutische Monatshefte, April 1891.

3) Münzer u. Palma, Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 15, 1894.

4) Irasawa, a. a. O., S. 346—348.

5) Vgl. S. 59.

6) Ueber eine Modifikation, welche das Auftreten von Hippursäure bedingt, vgl. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1895, S. 429.

7) Vgl. E. Schütz, Ueber das Vorkommen von Fleischmilchsäure in pathologischen Harnen, ebendas., S. 486.

8) Vgl. Nencki u. Sieber, Ueber das Vorkommen von Milchsäure im Harn bei Krankheiten etc., Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 26, 1882, S. 43. E. Heuss, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 26, 1889, S. 147.

9) Vgl. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, 1895, S. 434.

10) Erlenmayer, Zeitschr. f. Chemie, 1868, S. 343, sowie Wislicenus, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 167, 1873, S. 333.

11) Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 334.

aktiven Modifikation stets, wenn auch in weit geringerer Menge, inaktive Gärungsmilchsäure vorhanden sei.

Wenn man normalen menschlichen oder tierischen Harn nach dem Ansäuern mit so viel Phosphorsäure (100 : 10) destilliert, daß sie durch das aus dem Harnstoff entstehende Ammoniak nicht völlig gesättigt werden kann, besonders unter gleichzeitigem Einleiten von Wasserdampf, so finden sich in der Vorlage neben etwas Salzsäure, Phenolen, Benzoësäure (vgl. S. 282) und Spuren von Aceton (vgl. S. 331) regelmäßig, wenn auch in geringer Menge, **flüchtige Fettsäuren** [1]), und zwar vorwiegend Essigsäure, aber auch Ameisensäure, Propionsäure und Buttersäure. Beim Pflanzenfresser, speciell dem Pferde, scheinen auch Kapryl- und Kaprinsäure vorzukommen [2]).

Die Menge dieser Säuren, welche unter normalen Verhältnissen im Tagesharn eines Mannes nicht mehr als etwa 0,05 g beträgt [3]), steigt bei ausschließlicher Ernährung mit Mehlspeisen auf das Achtfache und darüber, so daß als die Quelle der flüchtigen Fettsäuren des Urins vorwiegend die Kohlehydrate der Nahrung betrachtet werden müssen. Sie stammen zweifellos aus den Fäulnisprozessen in den unteren Darmpartien, wo sich reichliche Mengen der in Rede stehenden Säuren regelmäßig nachweisen lassen, besonders bei Ernährung mit Stärkemehl, aber auch bei einseitiger Fleischkost. Daß sowohl die Eiweißstoffe, als auch die Zucker bei der bakteriellen Zersetzung flüchtige Fettsäuren liefern, ist schon früher bemerkt worden (vgl. Teil I, S. 215 u. 234) [4]). Nach der Resorption kommen die Fettsäuren wahrscheinlich nur unvollkommen zur Verbrennung, und werden daher durch die Nieren eliminiert. In der That hat sich ergeben, daß nach Verfütterung von 10—20 g flüchtiger Fettsäuren als Natronsalze an

---

1) Schon im Jahre 1800 hat Prout, dann 1806 Thénard angegeben, daß der frische menschliche Harn Essigsäure enthält. Dasselbe fanden dann teils im menschlichen, teils im tierischen Harn: O. Henry 1829, Neubauer 1857, A. Klinger 1858, A. Buliginsky 1866, Jacubasch 1868, Thudichum 1870, C. Schotten (Ueber die flüchtigen Säuren des Pferdeharns und das Verhalten der flüchtigen Fettsäuren im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 375), H. Wilsing (Ueber die Mengen der vom Wiederkäuer in den Entleerungen ausgeschiedenen flüchtigen Säuren, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 3, 1885, S. 625) und v. Jaksch (Ueber physiolog. und patholog. Lipacidurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 536). Hier finden sich die näheren Litteraturangaben über die flüchtigen Fettsäuren des Harns. Buttersäure wird als Harnbestandteil zuerst von Berzelius 1840 angegeben. Dasselbe fand 1847 J. Fonberg, 1851 Städeler, 1853 Lehmann (Lehrbuch d. physiol. Chem.), ferner A. Klinger und H. Wilsing (s. oben). Die Ameisensäure des Urins fand zuerst Campbell 1853, dann A. Klinger, Buliginsky, Jacubasch, Thudichum, C. Schotten (a. a. O.) und v. Jaksch (a. a. O., S. 547). Propionsäure endlich wurde von Klinger sowie von Salkowski (Pflüger's Arch., Bd. 2, 1869, S. 351) aus normalem menschlichen Harn isoliert.

2) C. Schotten, a. a. O., S. 379 u. 380.

3) P. v. Rokitansky, Ueber das Verhalten der flüchtigen Fettsäuren im Harn des gesunden und kranken Menschen, Wiener medizin. Jahrbücher, II, 1887, S. 205.

4) Vgl. besonders A. Baginsky, Zur Biologie der normalen Milchkotbakterien, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 364.

Hunde, zwar die Kapronsäure, Valeriansäure und die beiden Buttersäuren die Quantität der flüchtigen Fettsäuren im Harn nur wenig vermehren, daß dagegen aber nach der Eingabe von Essigsäure und noch mehr von Ameisensäure sich ganz erhebliche Mengen davon im Urin wieder vorfinden [1]). Hiernach scheinen im Organismus die chemischen Verbindungen um so beständiger zu sein, je einfacher sie zusammengesetzt sind, was auch anderen Beobachtungen entspricht.

Viel mehr flüchtige Fettsäuren als der menschliche Harn enthalten die Urine mancher Pflanzenfresser, was sich aus der ausgedehnten Fäulnis von Kohlehydraten in ihrem Darm leicht erklärt (vgl. Teil I, S. 234). Im Tagesharn der Ziege fand man an flüchtigen Fettsäuren etwa 3 g, welche vorwiegend aus Essigsäure und Buttersäure bestanden [2]). Aber auch der Hundeharn ist reicher an diesen Substanzen als der menschliche Urin. SCHOTTEN [3]) fand darin allein pro die 0,24 g Essigsäure. Außerdem aber enthielt der betreffende Urin noch Ameisensäure und flüchtige Fettsäuren mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen.

Bei manchen Erkrankungen, namentlich im Fieber [4]), vielleicht auch bei gewissen Leberaffektionen [5]) scheint die Quantität der flüchtigen Fettsäuren im Urin erheblich gesteigert zu sein. v. ROKITANSKY fand sie bei einer Pneumonie gegenüber der Norm um das Zehnfache vermehrt und führt seinen Befund wohl mit Recht auf das längere Liegenbleiben des Darminhaltes und die dadurch bedingten ausgedehnteren Fäulnisprozesse zurück. Auch das Auftreten höherer Fettsäuren, namentlich von Valeriansäure, ist in fieberhaften Krankheiten im menschlichen Urin konstatiert worden [6]).

Da der normale Harn stets Kohlehydrate enthält (vgl. S. 338—340), ist es erklärlich, daß bei seiner Fäulnis die Menge der flüchtigen Fettsäuren erheblich zunimmt (vergl. S. 351), was aber namentlich bei diabetischen Harnen in ausgesprochener Weise der Fall sein muß [7]). Endlich hat man auch beobachtet, daß bei Diabetikern infolge eines gleichzeitig bestehenden infektiösen Blasenkatarrhs durch bakterielle Einwirkung der Harnzucker schon in der Blase nicht nur in Milchsäure, sondern auch in flüchtige Fettsäuren, namentlich in Buttersäure umgewandelt wurde [8]).

Die Reindarstellung und quantitative Bestimmung der nach der oben mitgeteilten Vorschrift aus dem Harn abdestillierten flüchtigen

---

1) Vergl. C. SCHOTTEN, a. a. O., S. 383, sowie GRÉHANT und QUINQUAUD, Ueber das Schicksal der ameisensauren Salze im Organismus, Compt. rend., Bd. 104, 1886, S. 437.

2) WILSING, a. a. O., S. 629.

3) SCHOTTEN, a. a. O., S. 382.

4) FRERICHS, Wiener med. Wochenschr., Bd. 30, 1854. v. GORUP-BESANEZ, Anleitung zur qualitativen u. quantitativen zoochemischen Analyse, 1871. EMMINGHAUS, Arch. f. Heilkunde, Bd. 14, 1873, S. 365. v. JAKSCH, a. a. O., S. 552. v. ROKITANSKY, a. a. O.

5) FRERICHS, a. a. O. v. JAKSCH, a. a. O., S. 553.

6) FRERICHS, a. a. O. EMMINGHAUS, a. a. O.

7) Vgl. FONBERG, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 63, 1847, S. 360. NEUBAUER, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 97, 1856, S. 129. KLINGER, ebendas., Bd. 106, 1858, S. 18.

8) Vgl. TESCHEMACHER, Deutsch. med. Wochenschr., 1888, No. 11.

Fettsäuren erfolgt in der Weise, daß die in der Vorlage befindliche saure Flüssigkeit, sobald keine Säure mehr übergeht, mit Natron neutralisiert wird. Man verdampft dann zur Trockene und zieht den Rückstand mit absolutem Alkohol aus, wobei das Kochsalz zurückbleibt. Die alkoholische Lösung wird in eine wäßrige übergeführt, und die Benzoësäure unter starkem Abkühlen durch Zusatz von Schwefelsäure ausgefällt. Hierbei bleiben die Fettsäuren in Lösung und lassen sich nach dem Neutralisieren mit Soda durch Ausschütteln mittels Aethers von den Phenolen befreien. Die wäßrige Lösung wird dann nochmals mit Schwefelsäure angesäuert und unter Einleiten von Wasserdampf destilliert, worauf lediglich flüchtige Fettsäuren in der Vorlage zu finden sind. Zur Bestimmung ihrer Menge kann man die saure Flüssigkeit genau mit Baryt neutralisieren, das Wasser abdunsten, bei 110° völlig trocknen und wägen. Von dem ermittelten Wert ist endlich noch der Baryt abzuziehen, welchen man nach dem Veraschen mit verdünnter Salzsäure auszieht und als Bariumsulfat zur Wägung bringt[1]).

Aehnlich wie diese flüchtigen Fettsäuren, scheint auch die aus den Lecithinen der Nahrung im Darm entstehende **Glycerinphosphorsäure**

$$\begin{array}{l} CH_2.OH \\ CH_2.OH \\ CH_2.O-PO\begin{smallmatrix}OH\\OH\end{smallmatrix} \end{array}$$

(vgl. Teil I, S. 237) nach ihrer Resorption nicht vollkommen verbrannt zu werden. Denn sehr geringe Mengen davon finden sich regelmäßig im Harn[2]).

Der Nachweis der Glycerinphosphorsäure gründet sich auf die leichte Löslichkeit ihres Barytsalzes in Wasser und die Unlöslichkeit desselben in starkem Alkohol.

Man macht zu diesem Nachweis wenigstens 10 l Urin mit Barytwasser alkalisch und fällt aus der erhitzten Flüssigkeit die gesamte Phosphorsäure durch einen genügenden Zusatz von Chlorbarium, worauf man den überschüssigen Baryt durch Einleiten von Kohlensäure entfernt und die Flüssigkeit zum Syrup eindunstet. Beim Ausziehen desselben mit absolutem Alkohol bleibt der glycerinphosphorsaure Baryt im Rückstande. Letzterer wird in Wasser aufgenommen, und die Glycerinphosphorsäure durch Kochen mit Salzsäure in Glycerin und Phosphorsäure zerlegt. Nach dem Abdampfen zur Trockene läßt sich diese Phosphorsäure in dem wäßrigen Auszug mit Hilfe von

---

1) Ueber die Trennung der einzelnen Fettsäuren von einander, siehe die oben angeführten neueren Originalarbeiten, sowie Hoppe-Seyler und Thierfelder, Handbuch der physiol.-chemischen Analyse, 1893, S. 36.

2) Ronalds, Jahresber. d. Chem., 1847/48, S. 924. Vgl. besonders Sotnitschewsky, Glycerinphosphorsäure im normalen menschlichen Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 214, sowie Lépine und Eymonnet, Compt. rend. soc. biol., 1882, S. 622 und 1884, S. 499. Ferner: G. Pasqualis, Ueber die Aufnahme und die Ausscheidung der Glycerinphosphorsäure, Annali di Chimica e di Farmacologia, Bologna, 1894. R. Bülow, Ueber Glycerinphosphorsäure, Pflüger's Arch., Bd. 57, 1894, S. 89.

Magnesiamixtur sowie von molybdänsaurem Ammoniak nachweisen. Daneben hat SOTNITSCHEWSKY auch die Gegenwart von Glycerin festgestellt.

Ein Auftreten von **Fetttröpfchen** im Harn — Lipurie — ist seit den ersten Angaben hierüber, welche von BERZELIUS stammen, wiederholt beschrieben worden.

Häufig ist der Ursprung dieser Erscheinung, namentlich bei gleichzeitigem Abgang von Blut und Eiter, auf eine Absceßbildung [1]), nicht selten auch auf eine fettige Degeneration in den Nieren zurückzuführen, wie sie bekanntlich bei vielen Kachexien [2]) und bei mancherlei Vergiftungen [3]) beobachtet wird.

Weiter aber kommt es zweifellos auch zu einer Ausscheidung von Fetten im Harn, sobald das Blut mit diesen Stoffen überschwemmt wird. Dies hat schon Cl. BERNARD [4]) experimentell durch mehrtägig fortgesetzte reichliche Fettfütterung erwiesen.

Hierher gehört die Lipurie nach Knochenbrüchen [5]) sowie bei der akuten Leberatrophie, wo nachweislich das Blut überreichliche Fettmengen enthält. Ferner soll bei Schwangeren die Erscheinung der Lipurie nicht selten sein [6]), was mit der Angabe stimmt, daß der Fettgehalt des Blutes von Schwangeren über die Norm erhöht ist [7]). Auf dieselbe Ursche wird die seltener festgestellte Lipurie von Diabetikern zurückgeführt [8]).

Bei der Phosphorvergiftung läßt sich die häufig beobachtete Fettausscheidung [9]) sowohl auf eine Ueberschwemmung des Blutes mit Fett, welches aus den degenerierten Organen stammt (vgl. Teil I, S. 292), als auch auf die gleichartige Veränderung der Nieren beziehen.

Zum Nachweis von Fett genügt es, die auf dem Harn schwimmenden Tropfen mit wenig Aether auszuschütteln und nach dem Abdunsten des letzteren den Rückstand mit Papier in Berührung zu bringen, welches dann die bekannten, durch Trocknen nicht verschwindenden Flecke zeigt.

In gewissen Fällen von Lipurie nimmt die Menge des fein emulgierten Fettes so erheblich zu, daß der Harn ein milchiges oder chylusartiges Ansehen erhält und beim Stehen oft eine förmliche

---

1) Vgl. EBSTEIN, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 23, 1878, S. 113.

2) HEINRICH, Schmidts Jahrbücher, Bd. 65, 1849, S. 15. C. O. WEBER, Handbuch der Chirurgie, 1865, I.

3) KOBERT, Inaug.-Diss., Halle 1877. RASSMANN, Inaug.-Diss., Halle 1880.

4) CL. BERNARD, Vorlesungen über die Eigenschaften der Säfte, 1859, II, S. 86. Vgl. auch WIENER, Arch. f. exp. Path. und Pharmak., Bd. 11, 1879. SCRIBA, Deutsch. Arch. f. Chirurg., Bd. 12, 1879, S. 118.

5) RIEDEL, Deutsch. Arch. f. Chirurg., Bd. 10, 1877. SCRIBA, ebendas., Bd. 12, 1879, S. 118. GRUBE, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1889, S. 443.

6) BENEKE, Pathologie des Stoffwechsels, Berlin 1874, S. 292.

7) H. NASSE, Arch. f. Gynäk., Bd. 10, 1876, S. 315.

8) Vgl. RASSMANN, a. a. O.

9) ERMANN, Vierteljahresschr. f. gerichtl. Med., Bd. 33, 1880, S. 61, sowie SCHÜTZ, Prager med. Wochenschr., Bd. 7, 1882, S. 322.

Rahmschicht absetzt. Da auch Eiweiß in großen Mengen, sowie Lecithine und Cholestearin regelmäßig unter diesen Umständen im Urin gefunden werden [1]), so hat man diese Erscheinung mit Recht als „Chylurie“ bezeichnet.

Nur selten kommen hierbei auch einzelne rote Blutkörperchen zur Ausscheidung. Die im Harn auftretenden Eiweißstoffe sind im übrigen durchaus diejenigen des Blutplasmas und der Lymphe. Daß auch Fibrinogen darin vorhanden ist, zeigen die häufigen und umfangreichen Fibrinbildungen beim Stehen solcher Harne, welche bisweilen in ihrer ganzen Masse zu einer feinen Gallerte erstarren.

Die Chylurie wird ganz vorwiegend in tropischen Ländern, namentlich in Indien und China, beobachtet, doch sind auch einzelne in Deutschland entstandene Fälle dieser Krankheit beschrieben worden.

Die eigentümliche milchweiße Färbung des Urins erfolgt meist plötzlich und intermittierend nur während einiger Stunden am Tage, so daß in den Zwischenperioden der Harn eine im allgemeinen normale Beschaffenheit zeigt. Schon hieraus wird es sehr unwahrscheinlich, daß bei der Chylurie die Nieren beteiligt sind. In der That hat man dieselben niemals erkrankt gefunden.

Dagegen muß es als sicher gelten, daß die Affektion auf eine Beimischung von Chylus zum Harn infolge einer abnormen Kommunikation zwischen den Lymphbahnen und den Harnwegen zurückzuführen ist, wenn dies auch nicht immer anatomisch nachgewiesen werden konnte.

Nach den Untersuchungen von WUCHERER [2]) und von LEWIS [3]) fand sich in allen Fällen von Chylurie, welche dieselben in Ostindien beobachteten, ein eigentümlicher, nach MANSON [4]) von der Mosquitofliege als Zwischenwirt stammender Fadenwurm (Filaria sanguinis), welcher, wie MACKENZIE ermittelte, in mehrstündigen Perioden massenhaft auch in den Blut- und Lymphgefäßen der betreffenden Kranken auftrat. Nach LEWIS und MACKENZIE [5]) erfolgt die Chylurie durch eine von der Filaria bewirkte Ruptur der nachweisbar stark erweiterten Lymphgefäße der Niere und durch einen zeitweisen Austritt ihres Inhaltes in die Harnwege.

Da abnorme Kommunikationen zwischen den Lymph- und Harnwegen, bezw. zwischen den ersteren und der Blutbahn gelegentlich auch aus anderen Ursachen und in anderen Organen als in der Niere

---

1) Vgl. EGGEL, Ueber Chylurie, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 6, 1869, S. 421. L. BRIEGER, Ueber einen Fall von Chylurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 407. SENATOR, Charité-Annalen, 1885, KISCH, Prager med. Wochenschr., Bd. 11, 1886, S. 81. F. GRIMM, Ueber einen Fall von Chylurie, Virchow's Arch., Bd. 111, 1888, S. 341. D. G. WILKENS, Hygiea, Bd. 50, 1888, S. 496. C. CHABRIÉ, Compt. rend. soc. biol., Bd. 45, 1893, S. 43.

2) WUCHERER, Virchow-Hirsch Jahresber., 1870, I, S. 263.

3) LEWIS, ebendas., 1875, I, S. 378 sowie Arch. f. klin. Med., 1874, Bd. 11, S. 540.

4) MANSON, Virchow-Hirsch Jahresber., 1879, II, S. 360.

5) LEWIS, a. a. O. MACKENZIE, Transact. of the path. Soc., London, 1882. Vgl. ferner: HAVELBERG, Virchow's Arch., Bd. 91, 1882, S. 365.

entstehen können, erklärt sich das allerdings sehr seltene Vorkommen der Chylurie auch in unserem Klima[1]).

Cholestearin[2]) ist einigemal in der Form auf dem Harn schwimmender Kryställchen bei Cystitis[3]) sowie bei Nephrophthise gefunden worden. Auch wurde es, wie schon erwähnt, bei Chylurie[4]) sowie nach der reichlichen Einnahme von Bromkalium[5]) im Urin nachgewiesen, ohne daß sich für den letzteren Fall irgend eine Erklärung geben läßt. Aus dem Vorkommen des Cholestearins im Harn wird der vereinzelte Fund von eigentümlichen Blasensteinen verständlich, welche vollkommen oder teilweise aus dieser Substanz bestanden.

Jeder normale Harn enthält nach unseren früheren Ausführungen (vgl. S. 227) aus den Harnwegen stammende zellige Elemente und deren Trümmer, welche sich beim Stehen als deutlich sichtbare, voluminöse, ungemein leichte Wolke absetzen. Da die Proteïnsubstanzen dieser Zellen im Harn keineswegs unlöslich sind, ist es erklärlich, daß Spuren von solchen Stoffen sich in jedem Urin, auch nach dem Filtrieren, nachweisen lassen, wenn man genügende Mengen darauf verarbeitet. Ganz besonders wird sich aus leicht ersichtlichen Gründen alkalischer Harn hierzu eignen.

Wie es scheint, hat man bisher neben minimalen Spuren von Serumalbumin[6]) vorwiegend **Nukleoalbumin** sowie auch **Mucin**, letzteres den Schleimkörperchen der Harnwolke entstammend, im Urin gesunder Menschen nachgewiesen.

Der Gehalt des normalen Harns an diesen Proteïnsubstanzen ist indessen in der Mehrzahl der Fälle so gering, daß ein direkter Nachweis der Stoffe nicht gelingt. Sie müssen vielmehr vorher isoliert werden, was durch Fällung mittels Alkohols, viel zweckmäßiger und vollkommener durch Aussalzen mittels Ammoniumsulfats erreichbar ist.

In manchen, wohl nicht pathologischen Fällen scheinen indessen die in Rede stehenden, aus den Harnwegen stammenden Proteïde und Eiweißstoffe des Urins, wahrscheinlich infolge einer vermehrten Zellabstoßung, sich quantitativ so zu steigern, daß sie durch vor-

---

1) Vgl. den Fall von Gross (Centralbl. f. Chirurgie, Bd. 13, 1889, S. 237), wo sich die Chylurie aus der Verletzung eines Lymphgefäßes der Harnblasenwand erklärte.

2) Ueber den Nachweis des Cholestearins vgl. Teil I, S. 72—73.

3) Vgl. v. Jaksch, Diagnostik, 1889, S. 258. A. Glinski, Cholestearin im Harn, Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 23, 1893, S. 584.

4) Vgl. besonders L. Brieger, a. a. O. S. 410.

5) Poehl, Petersburger med. Wochenschrift, 1877, No. 1.

6) Vgl. C. Posner, Ueber Eiweiß im normalen Harn, Virchow's Arch., Bd. 104, 1886, S. 497 sowie „Ueber physiologische Albuminurie“, Berliner klin. Wochenschr., 1885, No. 41, S. 654. Vgl. auch Senator, Die Albuminurie in physiologischer und klinischer Beziehung, Berlin 1890, S. 34. Spuren von Serumalbumin scheinen sich indessen keineswegs regelmäßig im normalen Harn zu finden. Leube sowie Winternitz haben dasselbe sogar in den meisten Fällen vermißt. Vgl. Leube, Ueber physiologische Albuminurie, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 13, 1887, Heft 1, und H. Winternitz, Ueber Eiweiß im normalen Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 201.

sichtigen Zusatz von sehr verdünnten Säuren zum Harn direkt als Niederschlag sich abscheiden.

So vermochte C. FLENSBURG [1]) bei 1252 gesunden Soldaten durch vorsichtige Unterschichtung des Harns mit Salpetersäure, an der Berührungsstelle der beiden Flüssigkeiten 97mal eine mehr oder weniger deutliche Trübung zu erkennen. Wurden die betreffenden Urine zur Entfernung der Salze dialysiert, so schlug Essigsäure die fragliche Substanz größtenteils nieder. Die erhaltene Fällung bestand zweifellos vorwiegend aus einem Nukleoalbumin, welches aber abweichend von dem Verhalten der meisten dieser Proteïde in überschüssiger Essigsäure kaum löslich war, dagegen nur schwer durch diese Säure gefällt wurde, wenn zugleich Neutralsalze zugegen waren. Daß sich aber auch etwas Mucin in dem Essigsäureniederschlage findet, hat MALFATTI [2]) gezeigt, welcher bei entsprechenden Versuchen durch Kochen mit Mineralsäuren eine Substanz aus dem Präcipitat abspalten konnte, die alkalische Kupferlösung reduzierte.

In pathologischen Fällen, wo die Abstoßung des Epithels der Harnwege gesteigert ist, wird diese mittels Essigsäure direkt aus dem Urin zu erhaltende Nukleoalbuminfällung zu einem häufigen Befund. Schon REISSNER [3]) hat darauf hingewiesen, daß sehr oft durch Essigsäure aus den Harnen von fiebernden Kranken, namentlich nach dem Verdünnen der Urine mit Wasser, eine Substanz fällbar ist, die er als Mucin auffaßte, welche aber nach den neueren Untersuchungen vorwiegend ein Nukleoalbumin ist [4]). Außer bei fieberhaften Krankheiten, scheint auch bei anderen pathologischen Zuständen der unter normalen Verhältnissen minimale Nukleoalbumingehalt des Urins sich zu steigern. Dies ist namentlich bei Katarrhen der Harnwege, besonders der Blase, ferner bei der Leukämie [5]) der Fall, sowie endlich bei allen Nierenaffektionen [6]), wobei aber die immerhin geringe Nukleoalbuminausscheidung von der gleichzeitigen viel bedeutenderen Albuminurie verdeckt wird.

Hierunter versteht man im allgemeinen eine Ausscheidung von Eiweißstoffen des Blutplasmas, speciell von **Serumalbumin** und **Paraglobulin**, welche wohl stets direkt und deutlich nachweisbar ist und die unter allen Umständen nur bei erkrankten Nieren zu stande kommt, mögen diese nun direkt geschädigt sein, oder aber infolge von Cirkulationsstörungen oder Kachexien irgend welcher Art ungenügend mit Sauerstoff versorgt werden, wodurch die Ernährung und daher auch die

---

1) C. FLENSBURG, Untersuchungen über die Art und das Auftreten der Albuminurie bei übrigens gesunden Personen, Skandin. Arch. f. Physiol., Bd. 4, 1893, S. 410.

2) H. MALFATTI, Zur Frage der physiologischen Albuminurie, Wiener klin. Wochenschr., 1891, No. 24, S. 433.

3) F. REISSNER, Virchow's Arch., Bd. 24, 1862, S. 191. Vgl. auch F. MÜLLER, Ueber einen durch Essigsäure fällbaren Eiweißkörper, Mitteil. aus der med. Klinik zu Würzburg I. 1884, S. 259.

4) Vgl. besonders F. OBERMAYER, Ueber Nukleoalbuminausscheidung im Harn, Centralbl. f. klin. Med., Bd. 13, 1892, S. 1.

5) F. MÜLLER, sowie F. OBERMAYER, a. a. O.

6) LEUBE, Sitzungsber. der physik.-med. Ges. zu Erlangen, 1878, No. 10. F. MÜLLER, sowie F. OBERMAYER, a. a. O.

Funktion der Nierenepithelien, welche in der Zurückhaltung der Eiweißstoffe des Blutes besteht[1]), not leidet.

Wir finden somit Albuminurie[2]) bei jeder Form von akuter oder chronischer Nephritis, namentlich auch nach Einverleibung toxischer Substanzen und, was wohl auf eine gleiche Ursache zurückzuführen ist, nach andauernden heftigen Fieberbewegungen, ferner bei Kreislaufsstörungen infolge von Herzfehlern, Lungenerkrankungen, Kompression oder Thrombose der Vena cava inferior oder der Nierenvenen, sowie endlich bei allen Vorkommnissen, welche mit einer Störung der äußeren oder inneren Atmung verbunden sind, so nach Kompression des Thorax[3]), starker Abkühlung infolge kalter Bäder[4]) oder Durchnässung, nach epileptischen Anfällen, Anämien und Erkrankungen des Blutes, Vergiftungen mit Kohlenoxyd und anderen die Atmung störenden Substanzen[5]).

Es ist behauptet worden, daß auch bei völlig gesunden Menschen die Eiweißstoffe des Blutplasmas regelmäßig, wenn auch nur spurweise in den Harn übertreten. Hierfür sind indessen keinerlei Beweise erbracht worden. Die minimalen Spuren von Serumalbumin des normalen Harns, welche darin thatsächlich neben Nukleoalbumin und Mucin vorzukommen scheinen, stammen vielmehr nach unseren obigen Ausführungen aus den Harnwegen. Die Annahme einer „physiologischen Albuminurie“ ist demnach nicht gerechtfertigt.

Damit soll indessen nicht geleugnet werden, daß unter Umständen auch die Eiweißstoffe des Blutplasmas bei anscheinend Gesunden im Harn auftreten. Letztere Thatsache scheint besonders durch Leube[6]) sicher gestellt, welcher häufig bei Soldaten nach anstrengenden Märschen Eiweiß im Urin konstatierte. Aber derartige Individuen sind eben für die Dauer dieser Albuminurie in Bezug auf die Nieren nicht gesund. Zur Erklärung dieser Befunde kann man sich vorstellen, daß bei körperlichen Ueberanstrengungen Stoffe im Blute auftreten oder Cirkulationsstörungen gesetzt werden, welche die normale Ernährung und namentlich die Sauerstoffversorgung der Nierenepithelien stören. Daß aber auf eine Ernährungsstörung der Nierenepithelien alle Fälle von Albuminurie, welche die Eiweißstoffe

---

1) Vgl. Bamberger, Wiener med. Wochenschr., 1881, No. 7, sowie Heidenhain in Hermann's Handb. der Physiol., Bd. 5 I, 1883, S. 337 u. 371.

2) Die Litteratur über Albuminurie bis zum Jahre 1890 findet sich ausführlich in der Monographie von Senator, Die Albuminurie in physiologischer und klinischer Beziehung, 2. Aufl., Berlin 1890.

3) Vgl. J. Schreiber, Ueber experimentell am Menschen zu erzeugende Albuminurie, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol., Bd. 19, 1885, S. 237 und Bd. 20, 1886, S. 85.

4) Johnson, Brit. med. Journ., 1873. C. Flensburg, Skand. Arch. f. Physiol., Bd. 4, 1893, S. 410. Vgl. auch Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 453—458.

5) Vgl. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 351 bis 356 sowie S. 549 und die übrigen von demselben Forscher auf S. 348 u. 349 angeführten Abhandlungen.

6) Leube, Ueber Ausscheidung von Eiweiß im Harn des gesunden Menschen, Virchow's Arch., Bd. 72, 1878, S. 145. Vgl. auch Edlefsen, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1879, S. 762. v. Noorden, Ueber Albuminurie bei gesunden Menschen, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 38, 1886, S. 205.

des Blutplasmas betreffen, zurückgeführt werden müssen, ist eben besprochen worden.

Ungemein selten sind jene Befunde von Eiweißausscheidung, welche dadurch zustande kommen, daß den Nieren nicht assimilierbare Proteïnsubstanzen zugeführt werden, deren Gegenwart im zuströmenden Blute die Nierenepithelien zur Thätigkeit reizt. Es bezieht sich dies, so weit bekannt, nur auf das Auftreten von Eieralbumin im Harn nach überreichlichem Genuß von rohen Hühnereiern, eine Erscheinung, deren Ursache früher ausführlich besprochen worden ist (vgl. Teil I, S. 243).

Weiter können die digestiven Spaltungsprodukte der Eiweißstoffe, die **Albumosen** und **Peptone,** im Harn erscheinen.

Dies ist zu erwarten, wenn die unter normalen Verhältnissen in der Darmwand erfolgende Rückverwandlung der genannten Stoffe zu Eiweiß (vgl. Teil I, S. 253) ungenügend stattfindet. Denn da die Albumosen und Peptone als solche vom Organismus nicht assimilierbar sind, werden sie unter diesen Umständen in die Blutbahn gelangend, von den Nieren sogleich in den Harn befördert. Hierauf ist offenbar die „enterogene Peptonurie“ zurückzuführen, welche man bei Magengeschwüren und Magenkarcinom sowie bei typhösen Darmulcerationen beobachtet haben will[1]). Auch die Peptonurie nach Phosphorvergiftung muß hier angeführt werden, sowie vielleicht noch die Albumosurie, welche angeblich bei Leukämischen[2]) sowie mit Sicherheit einigemal bei Osteomalacie[3]) konstatiert worden ist, indem diese Krankheiten möglicherweise mit einer Alteration der Resorptionsapparate einhergehen.

Ferner wird behauptet, daß bei fast allen Infektionskrankheiten, welche zu lokalen Eiterungen führen, sich peptonartige Stoffe im Harn finden sollen, so namentlich bei tuberkulösen Prozessen, besonders bei Empyem, bei kroupöser Pneumonie, besonders im Lösungsstadium, ferner bei der akuten gelben Leberatrophie, beim akuten Gelenkrheumatismus zur Zeit der Resorption des Gelenkexsudates, sowie endlich bei Pyelonephritis, epidemischer Cerebrospinalmeningitis und Abscessen in verschiedenen Organen. Bei diesen Fällen von „pyogener Peptonurie“ hat man sich vorzustellen, daß durch bakterielle Einwirkung aus dem Eiweißmaterial der zerfallenden Gewebszellen Albumosen und schließlich auch Peptone in den Eiterherden gebildet

---

1) Die Litteratur über die sogenannte „Peptonurie“ findet sich ausführlich referiert und kritisch besprochen in der Monographie von E. Stadelmann, Untersuchungen über die Peptonurie, Wiesbaden 1894. Die ersten Angaben über das Vorkommen von „peptonähnlichen Stoffen“ im Urin, und zwar bei akuter gelber Leberatrophie, stammen von Frerichs (Leberkrankheiten, I, 1861). Von späteren Arbeiten sind besonders zu erwähnen die Untersuchungen von Schultzen u. Riess (1869), Gerhardt (1868 u. 1871), Maixner (1879), v. Jaksch (1880) und Pacanowski (1885).

2) Vgl. Koettnitz, Peptonurie bei einem Falle von lienaler Leukämie, Berliner klin. Wochenschr., 1890, No. 35, S. 794, v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels, Berlin 1893, S. 351.

3) Bence-Jones, Philos. Transact. 1848, sowie besonders W. Kühne, Ueber Albumosen im Harn, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 1, 1883, S. 209 und Bd. 2, 1884, S. 40. Huppert, Prager med. Wochenschr., Bd. 14, 1889, No. 4.

werden, welche in den Kreislauf gelangen und daher als Fremdkörper mit dem Urin eliminiert werden.

Die Lehre von der sogenannten Peptonurie und dem Auftreten von Albumosen im Harn bedarf indessen, entsprechend den neuerdings erweiterten Kenntnissen über diese Verdauungsprodukte einer gründlichen Durcharbeitung, zu welcher bereits KREHL und MATTHES[1]) einen wertvollen Beitrag geliefert haben, wogegen bei fast allen älteren Angaben ungenügende Methoden zur Anwendung kamen. Es existieren nur ganz wenige Untersuchungen[2]), wo die in Rede stehenden Stoffe aus dem Harn isoliert und zweifellos als ein Gemisch von Albumosen erkannt wurden. In vielen Fällen hat man unter Anwendung des von HOFMEISTER[3]) angegebenen Verfahrens darauf verzichtet, zwischen dem Vorkommen von Albumosen und Peptonen im Harn zu unterscheiden. In anderen Untersuchungen sind zwar angeblich „Peptone" aus dem Harn durch Zusatz von viel Alkohol gefällt worden, aber die hierauf mit dem wieder in Wasser gelösten Niederschlag angestellten Reaktionen lassen durchaus nicht erkennen, ob es sich um eine Albumose oder um ein Pepton gehandelt hat. In manchen Fällen spricht das mitgeteilte Verhalten der Substanz eher für einen Proteïnstoff ganz anderer Art[4]).

Daß deutlich nachweisbare Mengen von echtem Pepton im Harn vorkommen, ist schon a priori höchst unwahrscheinlich, mögen die Verdauungsprodukte nun „enterogen" durch die krankhaft veränderte Darmwand zur Resorption gelangen oder aber „pyogen" in den Geweben durch bakterielle Einwirkung entstehen. Denn die Verdauung bringt es nach unseren früheren Ausführungen (vgl. Teil I, S. 245—246) im Darm nur zu einer unbedeutenden Peptonbildung, da die Resorption der verschiedenen als Nahrung eingeführten Proteïnsubstanzen vielmehr schon als Syntonin oder in der Form von primären Albumosen

---

1) L. KREHL u. M. MATTHES, Ueber febrile Albumosurie, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 54, 1895, S. 501.

2) Vergl. W. KÜHNE a. a. O., HUPPERT a. a. O., STOKVIS und RIBBINK, Ein Fall von Albumosurie, vergl. Jahresber. f. Tierchem., Bd. 21, 1891, S. 412 u. Bd. 22, 1892, S. 525. KREHL und MATTHES, a. a. O.

3) F. HOFMEISTER, Ueber den Nachweis des Peptons im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 256 u. ff. Ebensowenig ist das neuerdings von SALKOWSKI empfohlene Verfahren zur Trennung der Albumosen von den Peptonen geeignet. Vgl. SALKOWSKI, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1894, No. 7. Ueber die Unbrauchbarkeit der Methode von DEVOTO (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 465) vergl. M. MATTHES, Berliner klin. Wochenschr., 1894, No. 23, sowie STADELMANN, Peptonurie, 1894, S. 42 u. ff.

4) Vgl. z. B. TER-GRIGORIANTZ, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 537. Wie wenig die älteren Methoden zum Nachweis des Peptons geeignet sind, zeigen auch die Untersuchungen von W. FISCHEL (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10, 1886, S. 11), welcher in bebrüteten Hühnereiern Pepton gefunden haben wollte. Diese Substanz ist aber nach meinen Untersuchungen (Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 364—373) ein schwer fällbares Proteïd, was neuerdings durch TH. MÖRNER sowie durch SALKOWSKI in allen Punkten bestätigt worden ist (vgl. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 525 bezw. Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1893, No. 43).

erfolgt. Andererseits werden bei der in den Geweben erfolgenden bakteriellen Bildung von Albumosen diese Substanzen größtenteils nach Maßgabe ihrer Entstehung sehr bald in den Blutstrom gelangen und als solche durch die Nieren zur Ausscheidung kommen, während nur geringe Reste davon in den pathologischen Herden liegen bleiben, um durch die weitere Einwirkung der Fermentorganismen peptonisiert zu werden.

Stadelmann [1]) und eine Reihe seiner Schüler haben denn auch in der That vergebens sowohl in pathologischen Harnen, als auch im Sputum und im Eiter auf Pepton gefahndet. Ich bin bei der Untersuchung eines Empyems zu demselben negativen Resultat gelangt [2]). Daß indessen die Tuberkelbacillen nicht nur in künstlichen Kulturen [3]), sondern unter Umständen auch in der Säftemasse Peptone zu bilden vermögen, falls ihnen die durch ihre Einwirkung zunächst entstehenden Albumosen nicht bald durch den Blutstrom entzogen werden, hat Matthes [4]) mit Sicherheit nachgewiesen. Er fand in verkästen Lymphdrüsen von Phthisikern nach dem Verreiben derselben mit Sand und krystallinischem Ammoniumsulfat eine Substanz, welche in das salzgesättigte Filtrat überging und, wenn auch schwach, so doch deutlich die Biuretreaktion gab.

Wahrscheinlich werden weitere ausführliche Untersuchungen ergeben, daß die in pathologischen Harnen auftretenden Verdauungsprodukte vorwiegend Deuteroalbumosen sind, da die primären Albumosen nach meinen Befunden, wenigstens bei Hunden, in mäßigen Mengen in die Blutbahn gebracht, durch einen Verdauungsvorgang, den ich in die Nieren verlege, in Deuteroalbumosen übergeführt werden [5]). Indessen sind bei Osteomalacie auch primäre Albumosen im Urin nachgewiesen [6]). Die neueren Befunde über das Verhalten des Nukleohistons im Organismus (vergl. S. 179) fordern endlich dazu auf, auch ein etwaiges Vorkommen des albumosenartigen Histons im Harn in Betracht zu ziehen, besonders bei Krankheiten, welche mit einem gesteigerten Zerfall von Blutkörperchen und namentlich von Leukocyten einhergehen. Thatsächlich haben Krehl und Matthes [7]) aus dem Harn von fiebernden Kranken in verschiedenen Fällen eine Substanz isoliert, welche alle Eigenschaften des Histons besaß.

Der Nachweis einer Albuminurie, worunter wir das Auftreten der Eiweißstoffe des Blutplasmas im Harn verstehen, ist leicht, und zwar direkt mit dem Urin anzustellen. Dennoch sind zu diesem Zweck stets mehrere Proben erforderlich, da keine der bekannten

---

1) Vgl. die Untersuchungen von Stadelmann, Thomson, Stoffregen, Hirschfeldt und Jankowski bei Stadelmann, Untersuchungen über die Peptonurie, Wiesbaden 1894, S. 56 u. ff. Vgl. auch Krehl u. Matthes, a. a. O.

2) Vgl. R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 281.

3) Vgl. W. Kühne, Erfahrungen über Albumosen und Peptone, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 11, 1892, S. 25 u. ff.

4) M. Matthes, Berliner klin. Wochenschr., 1894, No. 23, Sep. S. 13.

5) Vgl. R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 285.

6) Vgl. W. Kühne, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 40, sowie Huppert, Prager mediz. Wochenschr., 1889.

7) Krehl u. Matthes, Centralbl. f. innere Mediz., 1895, No. 16 sowie „Ueber febrile Albumosurie“, a. a. O.

Eiweißreaktionen allein und unbedingt für die Gegenwart dieser Substanzen beweisend ist.

Zunächst kann man den betreffenden Harn aufkochen, um dadurch eine Koagulation des Eiweißes zu erreichen (vgl. Teil I, S. 23). Neutraler oder saurer Urin ist direkt zu dieser Kochprobe verwendbar, während man alkalischen Harn mit wenig verdünnter Essigsäure ganz schwach ansäuern muß. Bei vorhandener Polyurie empfiehlt es sich ferner, dem Harn vor dem Kochen etwa $^1/_{10}$ Volumen konzentrierter Kochsalzlösung zuzusetzen. Eine beim Sieden erhaltene flockige Fällung spricht indessen nicht absolut für Eiweiß, da sich aus neutralen oder sehr schwach sauren Harnen durch Kochen auch neutrales Calciumphosphat ausscheiden kann (vgl. S. 304), das sich indessen nach dem Zusatz von wenigen Tropfen Salpetersäure zum abgekühlten Harn — im Gegensatz von gefälltem Eiweiß — mit Leichtigkeit wieder auflöst.

Eine weitere Harnprobe wird in einer Eprouvette mit etwa 6 Tropfen gewöhnlicher Essigsäure angesäuert und dann mit etwa halb so viel Ferrocyankaliumlösung versetzt (vgl. Teil I, S. 30). Sind auch nur einigermaßen erhebliche Eiweißmengen zugegen — wie dies bei einer Albuminurie wohl immer der Fall ist — so entsteht nach dem Zusatz des Ferrocyankaliums sogleich eine deutliche, dichte, weißliche Trübung und dann ein Niederschlag. Undeutliche, namentlich erst nach längerem Stehen auftretende Trübungen und Fällungen sind in Bezug auf die Frage nach einer Albuminurie nicht zu verwenden, da diese Erscheinung vielmehr auf die in vielen normalen Harnen vorhandenen Spuren von Proteïnstoffen zu beziehen ist, welche aus den Harnwegen stammen, namentlich auf das oben besprochene Nukleoalbumin. Kommt letzteres in einem Urin in größeren Mengen vor, so entsteht schon allein beim Zusatz der Essigsäure eine Trübung, welche indessen auch bei vorhandener Albuminurie durch die Ausscheidung von Globulin (vgl. Teil I, S. 33) bewirkt werden kann.

Endlich darf man auch den Versuch, das vorhandene Eiweiß durch Salpetersäure zu fällen (vgl. Teil I, S. 28), nicht unterlassen. Die Ausführung dieser Prüfung geschieht allgemein in der Form der sogenannten HELLER'schen Ringprobe[1]), mit Hilfe deren man noch 0,002 Proz. Eiweiß im Harn deutlich nachweisen kann. Man schichtet zu diesem Zweck den Harn (ca. 5 Volumen) vorsichtig, wo möglich mit Hilfe einer Pipette, auf konzentrierte Salpetersäure (ca. 1 Volumen), wobei man durch Herablaufenlassen des Urins an der Wandung des Probierröhrchens eine Mischung beider Flüssigkeiten sorgfältig verhindert. Besteht auch nur im geringsten Grade Albuminurie, so bildet sich unbedingt an der Grenze der beiden Flüssigkeiten eine weiße, ringförmige Trübung.

Indessen ist wohl zu beachten, daß der positive Ausfall der HELLER'schen Probe auch lediglich durch das oben besprochene, abnorm reichliche Auftreten von Nukleoalbumin in einem Harn veranlaßt werden kann, ohne daß Albuminurie vorhanden ist. Hierbei ist die Thatsache von Wichtigkeit, daß eine Nukleoalbuminfällung durch wenig Salpetersäure um so leichter erfolgt, je mehr man den

---

1) HELLER, Arch. f. physiol. u. pathol. Chemie u. Mikroskopie, Bd. 5, 1852, S. 169.

Harn mit Wasser verdünnt [1]), während ein Eiweißniederschlag gerade umgekehrt durch Zusatz von Salzen sich verstärkt. Ferner wird angegeben, daß in sehr uratreichen Harnen bisweilen auch eine ringförmige Ausscheidung von Harnsäure zu beobachten sei. Letztere Störung der HELLER'schen Probe läßt sich indessen leicht vermeiden, wenn man vorher den betreffenden Urin mit dem doppelten Volumen 5-proz. Kochsalzlösung verdünnt. Farbige, durch die Oxydation des Harnindikans oder des Gallenfarbstoffs bewirkte Ringe haben mit der HELLER'schen Eiweißprobe natürlich nichts zu schaffen.

Mit Hilfe der angeführten drei Reaktionen wird man sich in jedem Fall mit Sicherheit über das Bestehen einer Albuminurie orientieren können [2]). Dieselbe ist nur erwiesen, wenn sämtliche Proben ein positives Resultat ergeben. Fällt dagegen die sorgfältig ausgeführte Kochprobe (auch nach Zusatz von konzentrierter Kochsalzlösung) negativ aus, während die HELLER'sche Reaktion zweifellos ein positives Resultat ergiebt, so handelt es sich entweder um eine abnorm gesteigerte Nukleoalbuminausscheidung, oder aber um die Anwesenheit von Albumosen, wobei indessen bemerkt werden soll, daß letztere, wenn es sich speciell um geringe Mengen von Deuteroalbumosen handelt, überhaupt nicht durch direkte Fällungsreaktionen im Harn zu entdecken sind. Bei der weiteren Prüfung spricht für Nukleoalbumin der Befund, daß der Urin schon durch wenig Essigsäure allein getrübt wird, während bei lediglicher Gegenwart von Albumosen, wenn überhaupt, so doch erst nach dem Zusatz von Ferrocyankalium zum angesäuerten Harn eine Fällung entsteht. Jedenfalls bedarf es zur Feststellung, welche Proteïnsubstanz in diesem Fall den Eintritt der HELLER'schen Reaktion, trotz des negativen Ausfalls der Kochprobe, bedingte, einer eingehenden Untersuchung, bei welcher zunächst die fragliche Substanz aus dem Harn zu isolieren ist.

Zu diesem Zweck kann man den Tagesurin auf dem Wasserbade bei ca. 60—70° C und bei genau neutraler Reaktion konzentrieren, bis seine Menge etwa ein Liter beträgt. Dann wird filtriert und die Flüssigkeit mit Ammoniumsulfat gesättigt. Eine hierdurch erhaltene Ausscheidung ist abzufiltrieren, ohne daß man Salzkrystalle mit aufs Filter bringt. Das salzgesättigte Filtrat wird zur Prüfung auf Pepton aufbewahrt und der Niederschlag auf dem Filter, nachdem dessen Eiweißnatur durch die Biuretreaktion festgestellt ist, in wenig Wasser gelöst. Diese wäßrige Lösung teilt man in zwei Portionen.

Die eine dient zum Nachweis von Nukleoalbumin und wird deshalb in einem Pergamentschlauch der Dialyse gegen Wasser ausgesetzt, bis die Sulfatreaktion verschwunden ist. Hierbei wird Heteroalbumose, falls sie vorhanden ist, ausfallen und kann durch Filtration entfernt werden. Entsteht dann beim vorsichtigen Zusatz von Essigsäure eine Fällung, welche durch wenig Mineralsäure leicht gelöst wird und ferner nach dem Abfiltrieren, Auswaschen mit verdünnter

---

1) Vergl. K. MÖRNER, Ueber die Bedeutung des Nukleoalbumins für die Untersuchung des Harns auf Eiweiß, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 22, 1892, S. 241.

2) Andere Eiweißreaktionen als die angeführten zur Erkennung einer Albuminurie zu verwenden hat keinen Zweck, da die übrigen Proben keinerlei Vorteil bieten und namentlich auch die Sicherheit des Nachweises nicht erhöhen.

Essigsäure und Trocknen beim Schmelzen mit Kalihydrat und Salpeter Phosphorsäure liefert, so ist Nukleoalbumin nachgewiesen. Daß hierin auch ein mucinartiger Körper beigemischt sein kann, wird von Malfatti behauptet[1]).

Die andere Portion der wäßrigen Lösung kann direkt zur Prüfung auf Albumosen benutzt werden. Zunächst wird zu einer kleinen Probe das gleiche Volumen konzentrierter Kochsalzlösung gesetzt und dann Essigsäure oder Salpetersäure, solange noch ein etwa entstehender Niederschlag sich vermehrt. Sodann kocht man die Flüssigkeit auf. Wird hierbei die Trübung ganz oder teilweise gelöst, um nach dem Filtrieren bei Siedhitze im erkalteten Filtrat wieder aufzutreten, so ist die Gegenwart von Albumosen festgestellt. Um zu konstatieren, welcher Art die vorhandenen Albumosen sind, verwendet man am besten die dialysierte Flüssigkeit, aus welcher durch wenig Essigsäure das Nukleoalbumin abgeschieden wurde. Das saure Filtrat wird genau neutralisiert und mit Steinsalzstücken gesättigt. Bleibt die Lösung klar, so fehlen primäre Albumosen, während sich die Anwesenheit von Deuteroalbumosen durch eine Fällung bei dem nun folgenden Zusatz von kochsalzgesättigter Essigsäure zu erkennen giebt[2]). Letztere Reaktion ist auch dann zu versuchen, wenn die zuerst angestellte allgemeine Albumosenreaktion negativ ausfiel, weil Deuteroalbumosen existieren, welche — außer durch Ammoniumsulfat — nur gefällt werden, wenn man in ihre saure Lösung Steinsalz bis zur Sättigung einträgt[3]).

Will man endlich auf Peptone prüfen, so wird zu einer Probe des von der Albumosen- beziehungsweise Nukleoalbuminfällung stammenden neutralen und mit Ammoniumsulfat gesättigten Filtrates das gleiche Volumen Wasser und hierauf tropfenweise frisch bereitete Gerbsäurelösung gegeben. Entsteht auch nach einiger Zeit keine Trübung, so ist die Abwesenheit von Pepton erwiesen. Im anderen Falle würde man zunächst versuchen, ob sich aus der salzgesättigten Flüssigkeit bei alkalischer und saurer Reaktion noch Deuteroalbumosen aussalzen lassen[4]), um dann wie oben das gesamte Pepton aus der wieder neutralisierten und mit Wasser verdünnten Flüssigkeit mittels Gerbsäurelösung unter Vermeidung eines Ueberschusses auszufällen. Da regelmäßig noch Nachfällungen entstehen, darf man die durch Gerbsäure bewirkte Ausscheidung erst nach 24 Stunden abfiltrieren. Der Niederschlag wird dann auf dem Filter im Exsiccator getrocknet, im Mörser zerrieben und event. samt dem Filter in einen kleinen Porzellantiegel gegeben, hierauf mit etwas Barytwasser übergossen und unter Zusatz einer kleinen Menge fein gepulverten Aetzbaryts, je nach der Menge des Niederschlages, 3—5 Minuten aufs kochende Wasserbad gestellt. Erwärmt man länger, so kann ein Teil des Peptons in Amidosäuren zerfallen. Man läßt nunmehr erkalten und noch etwas stehen. Hier-

---

1) Vgl. S. 357.

2) Ueber den Nachweis von Deuteroalbumosen bei gleichzeitiger Gegenwart primärer Albumosen vergl. Teil I, S. 188.

3) Vgl. R. Neumeister, Ueber die Reaktionen der Albumosen und Peptone, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 335—338, sowie M. Matthes, Zur Chemie des leukämischen Blutes, Berliner klin. Wochenschr., 1894, No. 23, Sep. S. 9.

4) Vgl. die von Kühne gegebene Vorschrift Teil I. S. 193

auf wird unter Ausdrücken des Filtrierpapiers abfiltriert. Das Filtrat ist aber ohne weiteres noch nicht zur Anstellung der Biuretprobe verwendbar, denn man findet dasselbe regelmäßig durch Gerbsäure stark gefärbt. Doch bedarf es nur eines Zusatzes von neutralem Bleiacetat, solange noch eine Fällung entsteht, um nach Entfernung des Bleiniederschlages eine klare und farblose Flüssigkeit zu erhalten. Zur Anstellung der Biuretprobe giebt man dann etwas Natronlauge hinzu und sodann vorsichtig und tropfenweise 1-proz. Kupfersulfatlösung[1]).

Soll nach der Feststellung einer Albuminurie das im Harn vorhandene Eiweiß annähernd quantitativ bestimmt werden, so kann man sich des Esbach'schen Reagens (10 g Pikrinsäure und 20 g Citronensäure im Liter Wasser) bedienen[2]), welches als für ärztliche Zwecke ausreichend genau empfohlen worden ist[3]). Das für diese Bestimmung angegebene Albuminimeter ist ein durch Gummistopfen verschließbarer, an der einen Seite zugeschmolzener Glascylinder, welcher mit einer empirisch gefundenen Skala versehen ist. Letztere besteht aus nach oben dichter aneinander rückenden Teilstrichen, mit Hilfe deren man aus der Höhe des Eiweißniederschlages den Gehalt des Harns an Eiweiß ermittelt. Beim Gebrauch wird der Harn, welcher sauer reagieren muß, sowie das Esbach'sche Reagens bis zu den dafür vorhandenen Marken in das Albuminimeter gegeben, umgeschüttelt und nach 24-stündigem Stehen bei gleichmäßiger Zimmertemperatur die Eiweißmenge abgelesen, welche sich auf ein Liter Harn bezieht. Da die Höhe des Eiweißniederschlages von der Temperatur abhängig ist[4]), muß man bei vergleichenden Bestimmungen die Versuche stets bei derselben Zimmertemperatur vornehmen. Ferner darf der anzuwendende Harn keinen größeren Eiweißgehalt als 0,4 Proz. und kein höheres specifisches Gewicht als 1008 besitzen. Im anderen Falle wäre der Urin zunächst entsprechend zu verdünnen, beziehungsweise die Bestimmung bei einem zu hohen Resultat mit verdünntem Harn zu wiederholen.

Soll eine genaue Bestimmung des Harneiweißes vorgenommen werden, so wird dasselbe in einem bestimmten Volumen des betreffenden Urins (100—300 ccm oder mehr) bei ganz schwach saurer Reaktion zuerst im Wasserbade, dann über freiem Feuer vollkommen koaguliert, das Koagulum auf einem trockenen Filter von bekanntem Gewicht gesammelt, mit Wasser, Alkohol und Aether ausgewaschen und gewogen, worauf nach der Verbrennung der Substanz die Asche in Abzug zu bringen ist.

Viel einfacher und schneller erreicht man denselben Zweck, wenn man den Stickstoff des ausgewaschenen Koagulums ohne weiteres

---

1) Vgl. R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 12, 1894, S. 460.

2) G. Esbach, Bulletin de Thérapie, Janvier 1874 sowie Dosage de l'albumine, 7. edit., Paris 1886.

3) Vgl. H. Schulz, Deutsche med. Wochenschr., Bd. 32, 1886, S. 558. Johnson, Lancet, 1886, II, S. 63, Sokolow, ebendas., 1887, S. 223. S. Ritter, Beiträge zur quantitativen Eiweißbestimmung, Inaug.-Diss., Breslau 1887. F. Czapek, Prager med. Wochenschr., 1888, S. 128.

4) Vergl. hierüber A. Christensen, Virchow's Arch., Bd. 115, 1889, S. 131.

nach KJELDAHL bestimmt[1]). Da die Eiweißstoffe des Blutserums 15,8 Proz. Stickstoff enthalten, hat man nur den gefundenen Stickstoff mit 6,3 zu multiplizieren, um das entsprechende Eiweißquantum zu kennen.

Andere Methoden der Eiweißbestimmung im Harn, welche jedoch bisher keinen allgemeinen Eingang gefunden haben, sind die von CHRISTENSEN und MYGGE[2]), nach welcher die Eiweißmenge aus dem Trübungsgrad eines Harns geschätzt wird, welchen ein Gemisch von Gerbsäurelösung und Gummischleim darin erzeugt. Ferner ist zu erwähnen das Verfahren von ROBERTS-STOLNIKOW[3]), welches darauf beruht, daß ein Harn so lange mit Wasser verdünnt wird, als sich gerade noch Eiweiß (nach HELLER) in der verdünnten Flüssigkeit nachweisen läßt. Aus der Menge des zugesetzten Wassers wird der Eiweißgehalt bestimmt. Endlich mag noch die densimetrische Methode von LANG, HUPPERT und ZAHOR[4]) genannt werden, welche vorgeschlagen haben, die Dichteabnahme, welche ein Harn durch die Koagulation seines Eiweißes erfährt, zur Bestimmung des letzteren zu verwenden. Die Differenz mit 400 multipliziert, soll den Eiweißgehalt direkt ergeben.

Will man das im Harneiweiß regelmäßig vorhandene Paraglobulin[5]), dessen Menge erheblich zu schwanken scheint, für sich bestimmen, so ist dasselbe am besten in einer besonderen Harnportion mittels Magnesiumsulfat auszusalzen und damit auf dem Filter vollkommen auszuwaschen, worauf der Niederschlag in Wasser suspendiert, durch Kochen koaguliert, gewaschen, getrocknet und gewogen wird[6]). Viel einfacher kann man auch das noch salzhaltige Globulin, wie oben, direkt zu einer Stickstoffbestimmung verwenden und daraus seine Quantität berechnen.

---

1) Vergl. JOHN SEBELIEN, Studien über die analytische Bestimmungsweise der Eiweißkörper etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 136.

2) Vgl. CHRISTENSEN, Virchow's Arch., Bd. 115, 1889, S. 128—146.

3) Vgl. J. STOLNIKOW, Petersburger med. Wochenschr., 1876, No. 12. BRANDBERG, Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 10, 1880, S. 265. HAMMARSTEN, ebendas., Bd. 13, 1883, S. 217.

4) Vgl. besonders HUPPERT und ZAHOR, Ueber die densimetrische Bestimmung des Eiweißes, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 467. sowie ZAHOR, ebendas., S. 484.

5) J. C. LEHMANN, Zur Chemie des Eiweißharns, Virchow's Arch., Bd. 36, 1866, S. 125. SENATOR, Ueber die im Harn vorkommenden Eiweißkörper etc., Virchow's Arch., Bd. 60, 1874, S. 476. J. PETRI, Versuche zur Chemie des Eiweißharns, Inaug.-Diss., Berlin 1876. FÜHRY-SNETHLAGE, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 22, 1878, S. 435. PATON, Brit. med. journ., July 1890, II.

6) Vgl. ESTELLE, Revue mensuelle de Med. et Chirurg. 1880. Vgl. auch CSÁTARY, Ueber Globulinurie, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 47, 1890, S. 159 und Bd. 48, 1891, S. 358. Ebenso kann man das Paraglobulin mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung aus dem Harn ausfällen (vgl. S. 166). Doch muß hierzu der Harn mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht werden. Vgl. J. POHL, Ein neues Verfahren zur Bestimmung des Globulins im Harn, Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 20, 1886, S. 426.

Die Menge des Gesamteiweißes im täglichen Harn beträgt bei den verschiedenen Formen der Albuminurie etwa 1 bis 20 g, in seltenen Fällen ist mehr, und zwar bis 30 g gefunden worden. Am geringfügigsten ist die Eiweißmenge bei sehr chronisch verlaufender Schrumpfniere, nicht nur absolut, sondern auch relativ wegen der meist vorhandenen Polyurie.

Wird, besonders bei Erkrankungen der Nieren, aber auch der übrigen Harnwege, neben Paraglobulin **fibrinogene Substanz** als Exsudat in den Urin befördert, so wird dasselbe entweder als solches zur Ausscheidung gebracht und zerfällt erst nach längerem Stehen des Harns unter Abscheidung von festem **Fibrin**, oder aber die Fibringerinnung erfolgt schon unter dem Einflusse des Fibrinfermentes in der Blase und es werden dann Faserstoffgerinnsel schon direkt entleert. Mitunter enthalten solche Harne auch rote Blutkörperchen, so daß unter diesen Umständen die Fibrinflocken als feinere oder gröbere Blutkoagula erscheinen. Besonders ausgeprägt ist natürlich die Bildung von Faserstoffgerinnseln bei erheblichen Blutungen in die Harnwege oder bei Chylurie, wo durch die nach der Entleerung des Harns eintretende Fibringerinnung oft die ganze Flüssigkeit in eine rote oder farblose Gallerte umgewandelt wird [1]).

Der Nachweis des Fibrins beruht — nach dem gehörigen Auswaschen desselben und vollkommener Befreiung von Blutfarbstoff — auf seiner Unlöslichkeit in thymolisierter 5-proz. Kochsalzlösung, der leichten Quellbarkeit in 0,2-proz. Salzsäure und der schnellen Lösung der sauren Gallerte nach der Zugabe von etwas Pepsin.

Da wir den Enzymen eiweißähnlichen Charakter zusprechen, möge auf deren Vorkommen im Harn auch an dieser Stelle noch einmal hingewiesen werden [2]). Die Bedeutung dieser Stoffe in den Ausscheidungen ist bereits besprochen worden. Es erübrigt daher nur, die Methoden anzuführen, nach welchen sich die ungelösten Fermente aus dem Harn isolieren und dann an ihren Wirkungen erkennen lassen.

Zum Nachweis des **Pepsins** kann die Eigenschaft des frischen Fibrins benutzt werden, das Enzym seinen Lösungen zu entziehen, indem der Faserstoff dasselbe energisch absorbiert (vgl. Teil I, S. 182). Man leitet zweckmäßig durch den Urin, welcher sauer reagieren muß, während einer Reihe von Stunden mit Hilfe des Aspirators einen schwachen Luftstrom. Hat man zum Harn fein zerschnittene Fibrinflocken gegeben, so kommen diese durch die Bewegung der Flüssigkeit mit allen Teilen derselben in fortwährende Berührung, nehmen das Pepsin vollständig auf und gehen nach dem Auswaschen und Uebergießen mit 0,2-proz. Salzsäure bei Körpertemperatur bald in Lösung. In dieser Flüssigkeit läßt sich dann früher oder später — nach dem Aussalzen des gelösten Eiweißes und der Albumosen — durch die Biuretreaktion Pepton nachweisen. Ein gleichzeitig anzustellender Kontrollversuch mit einer Portion desselben Urins, in welchem aber vor dem Versuch das Ferment durch Aufkochen zerstört wurde, darf nicht unterlassen werden. Uebrigens ist das Pepsin nur beim Menschen und Hunde gefunden worden. Beim Kaninchen

---

1) Vgl. Senator, Virchow's Arch., Bd. 60, 1874, S. 490, sowie Fr. Müller, Mitteil. aus der mediz. Klinik zu Würzburg, Bd. 1, 1885, S. 267.

2) Vgl. Teil I, S. 103, wo auch die Litteratur hierüber angeführt ist.

gelang mir der Nachweis desselben unter den verschiedensten Ernährungsverhältnissen nicht [1]).

Um die Gegenwart von **Ptyalin** im Harn zu beweisen [2]), wird in der Weise vorzugehen sein, daß man möglichst viel Harn unter Umrühren mit Kalkwasser annähernd neutralisiert, so daß ein feiner Niederschlag von Calciumphosphat entsteht, der das diastatische Ferment wenigstens teilweise mit niederreißt. Der Niederschlag wird abfiltriert, ausgewaschen und in wenig Wasser suspendiert, welchem etwas reine Stärkelösung hinzugefügt wird. Nach dem gehörigem Vermischen beider Flüssigkeiten und halbstündigem Stehen bei Körpertemperatur wird filtriert und das Filtrat auf seinen Zuckergehalt untersucht. Ein Kontrollversuch mit einer vorher aufgekochten Probe des in Wasser suspendierten Kalkniederschlages ist auch hier zu empfehlen.

Die Prüfung auf **Labferment** erfolgt am besten nach der von Helwes [3]) gegebenen und nach meinen Erfahrungen sehr zuverlässigen Vorschrift. Nach dieser werden 5 ccm frische Milch, 1 ccm 0,6-proz. Salzsäure und 5 ccm Harn zusammengegossen. Die verdünnte Salzsäure hat den Zweck, den neutralen Kaseïnkalk in sauren Kaseïnkalk überzuführen. Hierdurch entsteht keine sichtbare Veränderung der Lösung, aber die geringen Labmengen können viel schneller die Umsetzung des Kaseïns in Käsestoff bewirken (vgl. Teil I, S. 195). Die Milch gerinnt in diesem Versuch bei Körpertemperatur im Verlauf weniger Minuten, während eine Kontrollprobe mit vorher gekochtem Harn flüssig bleibt.

Bei allen diesen Prüfungen des Harns auf Enzyme ist möglichst Morgenharn zu verwenden (vgl. Teil I, S. 103).

Als Hämaturie bezeichnet man das Auftreten von **Blut** im Urin. Diese Erscheinung findet sich — meist neben Albuminurie — nicht selten bei akuter Nephritis sowie bei Hyperämie der Nieren infolge von Kreislaufsstörungen, ferner bei Blutungen in die Harnwege infolge mancherlei Erkrankungen des Nierenbeckens, der Harnleiter, der Harnblase und der Harnröhre.

Die Beimengung von Blut zum Urin ist in den meisten Fällen ohne weiteres aus der Farbe desselben zu erkennen. Er erscheint, je nach der Quantität des darin vorhandenen Blutes, hell- oder dunkelblutrot. Häufig aber findet man den frisch gelassenen Urin auch braunrot bis schwarzbraun, selbst ins Grüne spielend gefärbt. Letzteres ist der Fall, wenn das **Hämoglobin** durch eine längere Ein-

---

1) Ueber diesen Nachweis von Pepsin im Harn vgl. R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 6, 1888, S. 291, sowie E. Stadelmann, Untersuchungen über den Pepsin-Fermentgehalt des normalen und pathologischen Harns, ebendas., Bd. 7, 1889, S. 212.

2) Nach den Befunden von Rosenberg soll sich auch das Ptyalin, gleich dem Pepsin, durch frisches Fibrin dem Harn entziehen lassen. Vgl. B. Rosenberg, Ueber das diastatische Ferment im Harn, Inaug.-Dissert., Tübingen 1890. Dieselbe Eigenschaft wie frisches Fibrin sollen auch feine Schwämmchen besitzen, wenn man dieselben in den Harn legt. Vgl. J. Bendersky, Ueber die Ausscheidung der Verdauungsfermente aus dem Organismus, Virchow's Arch., Bd. 121, 1890, S. 554.

3) Vergl. F. Helwes, Ueber Labferment im menschlichen Harn, Pflüger's Arch., Bd. 43, 1888, S. 391.

wirkung des Harns in **Methämoglobin** umgewandelt wurde. Diese Umwandlung des genuinen Blutfarbstoffs in braunes Methämoglobin soll im allgemeinen auf eine Blutung in den oberen Harnwegen, speciell den Nieren hinweisen, wiewohl auch hellrote Harne nach meinen Erfahrungen bei Nierenblutungen vorkommen.

Durch jede Blutbeimengung ist der Harn mehr oder weniger getrübt durch zellige Elemente, besonders durch rote Blutkörperchen, welche nach der Bildung eines rötlich-braunen Bodensatzes leicht mikroskopisch als gelbe, kreisrunde Scheiben mit centraler Delle zu erkennen sind, die, von der Seite gesehen, Bisquitform zeigen. Häufig findet man sie gequollen, oder aber in sauren konzentrierten Urinen geschrumpft und dann zackig. Bei sehr langdauernder Einwirkung des Harns auf die roten Blutkörperchen kann das Hämoglobin derselben fast vollkommen ausgelaugt werden, so daß sie dann als farblose, teilweise zerfallene Kugeln, als sogenannte „Schatten" erscheinen.

Außer den roten Blutkörperchen finden sich in bluthaltigen Harnen, wenn auch weniger regelmäßig, mikroskopisch nachweisbare, aus geronnenem Blut bestehende Abgüsse der Harnkanälchen, die sogenannten „Blutcylinder", welche mit Sicherheit das Bestehen einer Nierenblutung anzeigen. Die Anwesenheit anderer Blutgerinnsel (siehe S. 367) ist ziemlich selten.

Meist wird der soeben geschilderte makroskopische und mikroskopische Befund das Bestehen einer Hämaturie feststellen können. Im anderen Falle muß man sich mit dem Nachweis des im Harn gelösten Hämoglobins begnügen, wobei sich dann allerdings nicht entscheiden läßt, ob Hämaturie oder *Hämoglobinurie* vorliegt.

Auf letztere Erscheinung ist schon früher (vgl. Teil I, S. 173) hingewiesen worden. Sie entsteht immer, wenn größere Mengen von Blutkörperchen in der Blutbahn durch die lösende Einwirkung gewisser heterogener Substanzen zerstört werden. Als solche Schädlichkeiten wurde die Einspritzung von viel Wasser, gallensauren Salzen, Glycerin und die Einwirkung zahlreicher Gifte bereits genannt (a. a. O.). Beim Menschen ist Hämoglobinurie namentlich bei Gallenstauung durch die Wirkung der Cholate [1]), nach Intoxikationen mit Arsenwasserstoff [2]), Salz- und Schwefelsäure [3]), Karbolsäure [4]), Pyrogallussäure [5]), giftigen Pilzen [6]), Chinin [7]) und Kaliumchlorat [8]) beobachtet worden. Dasselbe hat man gefunden nach Bluttransfusionen [9]), falls

---

1) Vgl. W. Legg, Virchow-Hirsch Jahresber., 1875, II, S. 245. Murri, ebendas., 1879, II, S. 206 sowie Centralbl. f. klin. Med., 1880, No. 39.

2) Wächtler, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., Bd. 28, 1878, S. 251.

3) Naunyn, Du Bois' Arch., 1868, S. 413. Bamberger, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch., 1874, S. 571.

4) Zur Nieden, Berl. klin. Wochenschr., 1881, No. 48.

5) Neisser, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 1, 1880, S. 88.

6) Bostroem, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 32, 1882, S. 209. Ponfick, Virchow's Arch., Bd. 88, 1882, S. 445.

7) Rivet, L'Union medic., Novemb. 1881.

8) Hofmeier, Deutsch. med. Wochenschr., 1880, S. 506 u. 519.

9) Vgl. hierüber namentl. Ponfick, Virchow's Arch., Bd. 62, 1875, S. 273 sowie Berl. klin. Wochenschr., Bd. 20, 1883, S. 389.

hierbei Blutkörperchen zerfallen, umfangreichen Hautverbrennungen [1]) und schweren Infektionskrankheiten [2]). Das Wesen der sogenannten paroxysmalen Hämoglobinurie [3]), welche anscheinend ein selbständiges Leiden vorstellt und nur in vorübergehenden Anfällen bei bestimmten Personen nach Erkältungen oder starken Muskelanstrengungen auftritt, bedarf noch der Aufklärung. Jedenfalls ist auch bei dieser Erkrankung durch die Blutuntersuchung festgestellt [4]), daß sie auf einer Auflösung von Blutkörperchen, welche schon in der Säftemasse erfolgt, beruht. Der ins Plasma übergetretene Blutfarbstoff bildet aber unter allen Umständen für den Organismus einen nicht weiter verwendbaren Fremdkörper, dessen sich der Körper rasch zu entledigen sucht [5]). Kann das in größerer Menge frei gewordene Hämoglobin nicht schnell und vollkommen von der Leber festgehalten werden, so erscheint der Ueberschuß des Blutfarbstoffs im Harn, dem dann wohl auch immer mehr oder weniger Gallenfarbstoff beigemischt ist (vgl. Teil I, S. 173).

Will man feststellen, ob ein Harn Hämoglobin, Methämoglobin oder beide Farbstoffe gelöst enthält, so kann hierüber nur die spektroskopische Untersuchung entscheiden, welche nach dem Filtrieren des Urins in 4—5 cm dicken Schichten zunächst bei schwach saurer Reaktion vorgenommen wird. Ist ein Harn alkalisch, so säuert man denselben vorher ganz schwach mit Essigsäure an.

Bei Gegenwart von genügenden Hämoglobinmengen erkennt man die beiden Streifen des Pigments im Gelb und Grün zwischen D und E. Ist die Färbung zu stark, so tritt das spektroskopische Bild erst nach einer gewissen Verdünnung des Urins mit Wasser deutlich hervor. Doch ist der Nachweis des Blutfarbstoffs erst dann sicher er-

---

1) Vgl. F. Hoppe-Seyler, Ueber die Veränderungen des Blutes bei Verbrennungen der Haut, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 1.

2) Naunyn, Du Bois' Arch., 1868, S. 423. Heubner, Hämoglobinurie bei Scharlach, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 23, 1879, S. 282. Stolnikow, Petersburger med. Wochenschr., 1880, No. 27 u. 28. Kohlstock, Ein Fall tropischer biliöser Malariaerkrankung mit Hämoglobinurie, Berl. klin. Wochenschr., 1892, S. 227. Ueber die wahrscheinlich ebenfalls auf einer Infektion beruhende Hämoglobinurie der Neugeborenen siehe Winkel, Deutsche med. Wochenschr., 1879. Sandner, Münchener med. Wochenschr., 1886. Baginsky, Deutsche med. Wochenschr., 1889, No. 4, S. 73. Ueber eine ähnliche Erscheinung bei Rindern vgl. Babes, Virchow's Arch., Bd. 115, 1889, S. 107.

3) Diese Krankheit ist bereits 1794 von Charles Stewart beschrieben worden. Vgl. ferner namentlich die Abhandlungen von Popper, Virchow-Hirsch Jahresber., 1868, I, S. 221. Rosenbach, Deutsch. mediz. Wochenschr., 1880. Prior, Münchener med. Wochenschr., 1880, No. 30—33. Lépine, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1881, No. 8, S. 146. Fleischer, Berl. klin. Wochenschr., 1881, S. 691, sowie Leube, Die Lehre vom Harn, 1882, S. 378—379. Kast, Deutsch. med. Wochenschr., 1884. Bastianelli, Centralbl. f. klin. Med., 1889, No. 23, S. 403. Die übrige Litteratur findet sich bei Thomas in Neubauer und Vogel's Harnanalyse, 1890, S. 39.

4) Vgl. Küssner, Deutsche med. Wochenschr., 1879, No. 37.

5) Vgl. Teil I, S. 242, sowie namentlich Ponfick, Berl. klin. Wochenschrift, Bd. 20, 1883, S. 389.

bracht, wenn nunmehr auch nach dem schwachen Alkalisieren mittels Ammoniaks und Zusatz von Schwefelammonium mit folgender Filtration der breite Streifen des reduzierten Blutfarbstoffs erscheint. Wegen der verhältnismäßig schwachen Absorptionskraft des vom respiratorischen Sauerstoff befreiten Hämoglobins kann indessen die Erkennung seines Absorptionsstreifens Schwierigkeiten machen. In diesem Falle fügt man zu der ammoniakalischen und schwefelammonium-haltigen Lösung noch starke Natronlauge hinzu, wodurch aus dem reduzierten Hämoglobin neben Alkalialbuminat Hämochromogen entsteht, von dessen Absorptionsstreifen besonders derjenige, welcher zwischen den beiden Streifen des Sauerstoffhämoglobins liegt, ziemlich dunkel und daher leicht wahrnehmbar ist [1]).

Wohl in jedem Harn, welcher Blutfarbstoff führt, läßt sich mehr oder weniger deutlich, meist sogar vorwiegend auch Methämoglobin nachweisen [2]), und zwar durch den allein für das Methämoglobin charakteristischen, im Rot zwischen C und D liegenden Absorptionsstreifen. Beim Zusatz von Ammoniak und Schwefelammonium verschwindet derselbe, und es entsteht dann, wie vorher beim Oxyhämoglobin, der breite Absorptionsstreif des sauerstofffreien Blutfarbstoffs. Auch wird der Methämoglobinstreifen ausgelöscht, wenn man den betreffenden sauren Urin mit basisch essigsaurem Blei oder, falls er neutral ist, mit neutralem Bleiacetat versetzt, wodurch nur das Methämoglobin, nicht aber das Hämoglobin gefällt wird.

Da indessen, wie erwähnt, Methämoglobin konstant in jedem blut- oder hämoglobinhaltigen Harn gefunden wird, ist die spektroskopische Untersuchung auf Blutfarbstoffe für praktische Zwecke durchaus zu entbehren, um so mehr, als sich das Hämoglobin viel einfacher und unvergleichlich schärfer durch rein chemische Methoden nachweisen läßt, wobei es gleichgültig ist, ob es sich um Hämoglobin, Oxyhämoglobin oder Methämoglobin handelt.

Besonders zu empfehlen ist die altbewährte, zuerst von Heller [3]) angegebene Methode, nach welcher man eine Probe des mit etwas Lauge alkalisch gemachten Urins einmal aufkocht. Ist Hämoglobin vorhanden, so erscheint der flockige Niederschlag der Erdphosphate nach dem Absetzen nicht, wie in der Norm, weiß, sondern durch die Absorption von Hämatin blutrot gefärbt. Eine Kontrollprobe mit normalem Harn läßt den Unterschied besonders deutlich hervortreten. Die Probe gelingt noch ausgezeichnet, wenn man zu einem Liter normalen Harns 1 ccm lackfarbenes Blut (= 0,125 g Hämoglobin) hinzufügt; setzt man nur halb so viel Blut hinzu, so wird der Phosphatniederschlag nur erdbeerfarben [4]). Ist der Urin sehr dunkel gefärbt, z. B. bei gleichzeitiger Gegenwart von Gallenfarbstoffen, so läßt man zur besseren Erkennung des Niederschlages denselben sich absetzen und ersetzt die darüberstehende Flüssigkeit nach wieder-

---

1) Vgl. hierüber besonders G. Linossier, Ueber die spektroskopische Aufsuchung des Blutes, Bull. Soc. Chim., Bd. 49, 1888, S. 691.

2) F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 7. Vgl. auch L. Lewin und C. Posner, Zur Kenntnis der Hämaturie, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1887, S. 354.

3) Heller, Zeitschr. d. k. k. Gesellsch. d. Aerzte zu Wien, 1858.

4) Vgl. C. Rosenthal, Ueber den chemischen Nachweis von gelöstem Blutfarbstoff im Harn, Virchow's Arch., Bd. 103, 1886, S. 516.

holtem Dekantieren durch Wasser. Doch ist zu bemerken, daß nach Einnahme von Senna, Santonin und Rheum Farbstoffe in den Harn übergehen, welche zu Täuschungen Veranlassung geben können. Eine Medikation muß daher ausgeschlossen sein.

Viel umständlicher, aber feiner und sicherer als die eben erwähnte Methode, ist das Verfahren von Struve [1]), welches die Darstellung von Häminkrystallen aus dem Harn bezweckt. Man versetzt den auf Blutfarbstoff zu untersuchenden Urin mit wenig Ammoniak, so daß derselbe schwach alkalisch wird, fügt Gerbsäure hinzu, solange noch die entstehende Fällung sich vermehrt, säuert schwach mit Essigsäure an, sammelt und trocknet den mit Wasser ausgewaschenen Niederschlag, welcher aus der Gerbsäureverbindung des Hämoglobins besteht, bei gelinder Wärme. Nach dem Zerreiben dient das trockene Pulver, dem man eine Spur Kochsalz zusetzt, zur Darstellung der Teichmann'schen Krystalle [2]), welche aber unter diesen Umständen meist sehr klein sind, so daß sie bei starker Vergrößerung aufgesucht werden müssen. Eine andere Probe des Tanninniederschlages kann man nach dem Veraschen im Platintiegel und Ausziehen mit etwas Salzsäure zur Anstellung der Eisenreaktionen verwenden, welche bei Gegenwart von Blutfarbstoff stark und deutlich ausfallen, während sie bei einer reinen Albuminurie, wenn man in derselben Weise verfährt, höchstens spurweise angedeutet sind [3]).

Schließlich soll bemerkt werden, daß sich beim Aufkochen von blutfarbstoffhaltigen Harnen das Hämoglobin als braunes Gerinnsel abscheidet, welches bei gleichzeitiger Albuminurie sich dem Eiweißkoagulum beimischt und dasselbe braun oder grünlich färbt. Kocht man den abfiltrierten Niederschlag mit wenig Alkohol aus, dem einige Tropfen verdünnter Schwefelsäure zugesetzt sind, so färbt sich die saure Flüssigkeit braunrot und enthält jetzt Hämatin, welches spektroskopisch deutlich zu erkennen ist.

Die von Almén angegebene Methode, wonach sich Blutfarbstoff im Harn durch die blaue Färbung erkennen läßt, welche entsteht, wenn man den Urin mit einer Mischung von verharztem Terpentinöl und ebensoviel Guajaktinktur versetzt, ist durchaus zu entbehren. Das Verfahren bietet gegenüber der Heller'schen Probe keinerlei Vorteil, erfordert stets frisch bereitete Guajaktinktur und führt zu einer sehr unbequemen Verunreinigung der Eprouvetten.

Außer dem Hämoglobin und Methämoglobin sind in seltenen Fällen auch Zersetzungsprodukte des Blutfarbstoffs im Harn angetroffen worden, wiewohl die betreffenden Urine ganz frisch zur Untersuchung gelangten.

So fand Huppert [4]) in einem Harn nach Schwefelsäurevergiftung durch die spektroskopische Untersuchung **Hämatin.** Ferner haben eine Reihe von Forschern das eisenfreie **Hämatoporphyrin** im Urin nachgewiesen [5]). Dieses tritt bisweilen nach dauerndem Sulfo-

---

1) H. Struve, Zeitschr. f. analyt. Chemie, Bd. 11, 1872, S. 29.

2) Vgl. S. 157.

3) Vgl. Rosenthal, a. a. O.

4) Huppert in Neubauer und Vogel's Harnanalyse, 1890, S. 308.

5) Vgl. besonders E. Salkowski, Ueber Vorkommen und Nachweis des Hämatoporphyrins im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 286, sowie O. Hammarsten, Ueber Hämatoporphyrin im Harn, Skand.

nalgebrauch, vielleicht auch nach anderen Vergiftungen, als Harnbestandteil auf. Der Farbstoff erteilt dem Harn ein dunkles, fast schwarzes Aussehen, während der Urin in dünnen Schichten gelbrot bis violett erscheint. Zur Isolierung wird das Hämatoporphyrin [1]) mittels alkalischer Barytlösung gefällt und aus dem Niederschlage durch Behandlung desselben mit salzsäurehaltigem Alkohol in letzteren aufgenommen. Hierdurch erhält man eine rotviolette Lösung, welche die beiden Absorptionsstreifen des sauren Hämatoporphyrins in ausgesprochener Weise erkennen läßt, dagegen nach Uebersättigung mit Ammoniak die vier Streifen zeigt, welche dem Farbstoff in alkalischer Lösung eigen sind. Ferner läßt sich das Hämatoporphyrin, welches als Alkaliverbindung im Urin enthalten ist, aus einem neutralen Harn, nach dem Einengen desselben auf dem Wasserbade, durch absoluten Alkohol fällen und in Wasser wieder aufnehmen. Von Hammarsten [2]) ist übrigens der Farbstoff aus mehreren Harnen in Krystallen dargestellt worden. Nach den Untersuchungen dieses Forschers scheinen verschiedenartige Hämatoporphyrine im Urin aufzutreten. In zwei Fällen war der isolierte Farbstoff zweifellos mit dem von Nencki und Sieber (vgl. Teil I, S. 171) dargestellten Hämatoporphyrin identisch, in einem anderen Falle dagegen zeigte das Harnpigment in seinen Löslichkeitsverhältnissen und spektroskopischem Verhalten kleine Differenzen.

Zweifellose Abkömmlinge des Blutfarbstoffs, nämlich ein rotes und ein gelbes Pigment, welche aber sonst unbekannt sind, hat ferner Baumstark [3]) aus dem Harn eines leprösen Patienten mit periodischer Milzschwellung dargestellt und eingehend untersucht. Er bezeichnet die beiden Pigmente als **„Urorubrohämatin“** und **„Urofuskohämatin“**. Beide Farbstoffe sind wahrscheinlich aus dem Hämatin ($2 . C_{34} H_{35} N_4 Fe O_5$) durch Aufnahme von 16 Molekülen Wasser entstanden. Während aber in dem roten Pigment 8 H des Hämatins durch 4 O ersetzt sind ($C_{68} H_{94} N_8 Fe_2 O_{30}$), ist der gelbe Farbstoff eisenfrei, indem für die beiden Eisenatome des Hämatins 4 H eintreten ($C_{68} H_{106} N_8 O_{26}$). Nur das Urorubrohämatin zeigt ein eigentümliches Absorptionsspektrum.

Wegen ihrer Aehnlichkeit mit den entsprechenden Pigmenten der Haut, Haare und der Netzhautepithelzellen bezeichnet man als **Melanine** dunkelbraune bis schwarze Farbstoffe, welche bei Kranken

---

Arch. f. Physiol., Bd. 3, 1891, S. 319. Von anderen Untersuchungen sind zu erwähnen: Mac Munn, Proc. Roy. Soc., 1880, S. 208. S. Neusser, Ein neuer pathologischer Harnfarbstoff, Sitzungsber. d. Wiener Ak., Bd. 84, 1881, III, S. 536. Ranking und Pardington, Lancet 1890, II, No. 12, S. 607. A. Jolles, Ueber das chemische Verhalten der Harne bei Sulfonalintoxikation, Intern. klin. Rundschau, 1891, No. 49 und 50. S. Hedin, Ein Fall von Hämatoporphyrinurie, Ref. in Maly's Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 22, 1892, S. 532. G. Sobernheim, Deutsch. med. Wochenschr., 1892, No. 24. Stokvis, Ueber Hämatoporphyrinurie, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 23, 1893, S. 593.

1) Vgl. Salkowski, a. a. O. S. 297.

2) Hammarsten, a. a. O.

3) Baumstark, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 7, 1874, S. 1170 sowie Pflüger's Arch., Bd. 9, 1874, S. 568. Vgl. auch J. H. Schultz, Inaug.-Diss., Greifswald 1874.

mit melanotischen Geschwülsten bisweilen andauernd, in anderen Fällen vorübergehend sich im Harn vorfinden. Entweder werden die Pigmente direkt entleert, oder aber sie bilden sich, was häufiger ist, nach längerem Stehen des normal gefärbten Urins durch die oxydierende Wirkung der Luft aus einem Chromogen, welches daher als Melanogen bezeichnet wird. Daß die dunklen Harnfarbstoffe mit den Pigmenten der malignen Tumoren identisch sind, kann keinem Zweifel unterliegen und ist schon von jeher angenommen worden [1]. Dagegen stimmen die in verschiedenen Fällen von Melanosarkom und Melanokarcinom aus den Geschwülsten oder den Harnen gewonnenen Farbstoffe in ihren Lösungsverhältnissen und in ihrer Zusammensetzung nicht völlig überein, wobei es allerdings sich fragt, inwieweit es wirklich gelungen ist, die Pigmente zur Analyse rein darzustellen. Man hat daher auch den Farbstoffen verschiedene Namen wie „Phymatorhusin" und „Hippomelanin" gegeben [2]. Nach den Untersuchungen von BRANDL und PFEIFFER [3]) scheint es festzustehen, daß die Melanine zum Teil eisenhaltig sind, zum Teil aber des Eisens entbehren. Ferner kann man von derartigen Farbstoffen solche mit geringem und solche mit sehr hohem Schwefelgehalt unterscheiden.

Jedenfalls sind auch die pathologischen Melanine gleich den normalen Pigmenten dieser Art Abkömmlinge des Blutfarbstoffes. Dies geht aus verschiedenen Befunden hervor.

Zunächst sind Fälle beobachtet, wo sich nach mikroskopischen Befunden in den Geschwulstzellen neben normalen Blutkörperchen auch stark veränderte und zerfallene vorfanden, während zugleich Pigmentschlacken von allen möglichen Farbennüancen bis zum dunkelsten Braun zur Ablagerung gelangten [4]. Es liegt somit die Annahme nahe, daß diese braune Farbstoffmasse durch eine Art cellularer Verdauung aus dem Hämoglobin hervorgegangen ist. Bei ihrer ziemlichen Löslichkeit in den alkalischen Geschwulstflüssigkeiten gelangen die Pigmente in die Cirkulation und kommen dann mit dem Urin zur Ausscheidung.

Weiter aber spricht für die Bildung der Melanine aus dem Blutfarbstoff die bei manchen Kranken dieser Art nachgewiesene gewaltige Abnahme des Hämoglobingehaltes und der Zahl der roten Blutkörperchen bis auf die Hälfte der Norm [5]. Hiernach scheint das Hämoglobin successive in Melanin umgeformt zu werden.

---

1) FAWDINGTON 1826. Vgl. hierüber POLLAK, Wiener med. Wochenschr., 1889, S. 1473.

2) Vgl. BERDEZ und NENCKI, Ueber die Farbstoffe der melanotischen Sarkome, Arch. f. exp. Path. und Pharmak., Bd. 20, 1886, S. 346 und SIEBER, ebendas., S. 362.

3) J. BRANDL und L. PFEIFFER, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 8, 1890, S. 370. Hier findet sich eine übersichtliche Zusammenstellung der bekannten Analysen von Melaninen. Weitere analytische Angaben hierüber finden sich bei K. MÖRNER, Zur Kenntnis von den Farbstoffen der melanotischen Geschwülste, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 75. Hier findet sich auf S. 140 die umfangreiche ältere Litteratur. Vgl. auch Bd. 12, 1888, S. 229.

4) Vgl. NEPVEU, Mém. de la soc. de biol., Bd. 24, 1872, S. 3, sowie VOSSIUS, Arch. f. Ophthalm., Bd. 31, 1885, II, S. 161.

5) Vgl. BRANDL und PFEIFFER, a. a. O. S. 371.

Das Melanogen des Harns bildet sich erst sekundär im Organismus, vielleicht in der Leber, indem die freien Melanine mit einem anderen Stoff sich zu einer farblosen Verbindung paaren. Denn als Miura[1]) Melanin, welches er aus einem melanotischen Milztumor vom Pferde gewonnen hatte, einem Kaninchen in die Bauchhöhle injizierte, enthielt der normal gefärbte Harn des Tieres kein Melanin, dagegen sehr deutlich Melanogen.

Werden die Melanine nicht als solche, sondern in der Form von Melanogen im Harn ausgeschieden, so zeigt derselbe keine besondere Färbung, wird aber sogleich braunschwarz beim vorsichtigen Zusatz eines Oxydationsmittels, von welchen besonders rauchende Salpetersäure, Chromsäure, Bromwasser und Eisenchlorid empfohlen worden sind[2]).

Zur Reindarstellung der Pigmente ist es am zweckmäßigsten, dieselben durch Barytwasser zu fällen. Der braungelbe Barytniederschlag giebt dann bei der Behandlung mit starker Sodalösung die Farbstoffe an die Flüssigkeit ab, aus welcher dann durch Uebersättigung mit Schwefelsäure die Melanine fast vollkommen ausgeschieden werden. Durch wiederholtes Auflösen in verdünnter Lauge und Fällen durch Essigsäure scheint man die Farbstoffe mehr oder weniger rein zu erhalten. Doch bemerkt man schon hierbei, daß die Melanine nicht einheitliche Substanzen sind, da ein Teil des Farbstoffs in der Essigsäure gelöst bleibt, während ein anderer Anteil darin ganz unlöslich ist. Deutliche Absorptionsstreifen besitzen die Melanine nach den meisten Angaben nicht.

Bei perniciöser Malaria hat man bisweilen ein massenhaftes Auftreten feinster braunschwarzer Körnchen, welche zum Teil von Leukocyten eingeschlossen sind, im Blut beobachtet und diesen Zustand als „Melanämie“ bezeichnet[3]). Diese Blutveränderung hat ebenfalls die Ausscheidung von braunem Farbstoff im Harn zur Folge. Doch ist das Pigment nicht gelöst, sondern, wie im Blut, als feinste Körn-

---

1) M. Miura, Beitrag zur Kenntnis des Melanins, Virchow's Arch., Bd. 107, 1887, S. 250.

2) Von den in der Litteratur vorhandenen Abhandlungen über Melanurie sollen nur folgende angeführt werden: Eiselt, Die Diagnose des Pigmentkrebses durch den Harn, Prager Vierteljahresschr. f. prakt. Heilk., 1858, III, S. 190 und 1862, IV, S. 26. Bolze, Zur Harnausscheidung bei Pigmentkrebs, Prager Vierteljahresschr. f. prakt. Heilk., 1860, II, S. 140. Ganghofer und Pribram, Ueber das Verhalten des Harns bei Melanosen, ebendas., 1876, II, S. 77. Zeller, Ueber Melanurie, Langenbeck's Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 29, 1883, S. 245. Thormählen, Ueber einen noch nicht bekannten Körper im pathologischen Menschenharn, Virchow's Arch., Bd. 108, 1887, S. 317. v. Jaksch, Beitrag zur Kenntnis des Verhaltens des Harns bei der Melanurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 385. K. Mörner, a. a. O. J. Brandl und Pfeiffer, a. a. O. Weitere Litteraturangaben finden sich in den angeführten Abhandlungen, sowie bei Thomas in Neubauer und Vogel's Harnanalyse, 1890, S. 58 und 60. Vgl. ferner H. Senator, Ueber schwarzen Urin und schwarzen Ascites, Charité-Annal., 1891. F. Hoppe-Seyler, Ueber Blut und Harn eines Falles von melanotischem Sarkom, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, 1891, S. 179.

3) Vgl. Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten, 1858, I, S. 343. Oppolzer, Wiener med. Wochenschr., Bd. 10, 1860, No. 25 u. 26. Basch, Wiener mediz. Jahrbücher, 1873, S. 233.

chen im Urin vorhanden, während meist infolge der starken Nierenreizung gleichzeitig Albuminurie besteht. Das braune Harnpigment bei Melanämie steht offenbar den erwähnten Farbstoffen des Urins, welche aus den melanotischen Tumoren stammen, sehr nahe.

Wird durch irgend welche und häufig nicht leicht zu übersehende Verhältnisse der normale Abfluß der Galle aus den Gallengängen zum Darm behindert, so daß der Druck der Gallenflüssigkeit oberhalb des Hindernisses eine gewisse, über die Norm nur wenig gesteigerte Höhe erreicht, so werden von den Lymphgefäßen Gallenbestandteile resorbiert, welche ins Blut und damit auch in den Harn gelangen.

Während die gallensauren Salze nur selten im Urin gefunden werden, ist die Ausscheidung von **Gallenfarbstoff** ein sehr häufiges Vorkommnis. Daß nur auf eine solche Gallenstauung jeder Uebertritt von Gallenfarbstoff ins Blut — sogenannter Ikterus — bezogen werden muß, ist früher ausführlich besprochen worden. Eine Umwandlung von Blutfarbstoff in Gallenpigment außerhalb der Leber — ein „hämatogener Ikterus" — scheint nicht zu existieren (vgl. Teil I, S. 179). Selbst der nach den zahlreichen schon genannten Vergiftungen zu beobachtende Ikterus ist nur die Folge einer Gallenstauung, weil das Lebersekret infolge der abnorm gesteigerten Umformung von Hämoglobin in Gallenpigment und der dadurch bedingten Verstopfung der feinsten Gallengänge nicht schnell genug zur Ausscheidung in den Darm gelangen kann (vgl. Teil I, S. 173).

Der im frisch gelassenen „ikterischen" Harn vorhandene Gallenfarbstoff ist stets Bilirubin (vgl. Teil I, S. 166 u. ff.), erst beim Stehen des Harns an der Luft bildet sich aus diesem Pigment durch Oxydation Biliverdin und dann bei eintretender Fäulnis weitere Abkömmlinge desselben, nämlich Bilifuscin, Biliprasin und Bilihumin (vgl. Teil I, S. 180). Vielleicht bilden sich diese Stoffe auch bei Ikterus mit gleichzeitiger infektiöser Cystitis in der Harnblase, da unter diesen Umständen öfter die Entleerung dunkler Farbstoffe im Harn beobachtet wurde, welche keine Gallenfarbstoffreaktionen gaben, wiewohl sie ohne Zweifel zu dem Gallenfarbstoff in Beziehung standen [1]).

Der ikterische Harn verrät sich schon durch sein safrangelbes bis grünlich-braunes Ansehen. Schüttelt man eine Probe desselben in einem Glascylinder, so erscheint der reichlich entstandene Schaum deutlich gelb. Das Bilirubin ist fast immer vollkommen als Alkaliverbindung im Harn gelöst, doch sind auch abgeschiedene Bilirubinkrystalle beim Stehen von ikterischem Harn gefunden worden [2]). Bilden sich beim Abkühlen des Urins Uratsedimente, so reißen dieselben vorhandenes Gallenpigment mit nieder, welches durch verdünnte Soda gelöst werden kann.

Zum Nachweis einer Bilirubinurie stellt man zunächst im Harn direkt die GMELIN'sche Reaktion an [3]). Sollte dieselbe bei Anwesenheit sehr geringer Mengen von Gallenfarbstoff nicht gelingen,

---

1) Vgl. E. SALKOWSKI, Ueber die spontane Zersetzung des Bilirubins, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 227.

2) Vgl. KUSSMAUL, Würzburger medizin. Zeitschr., 1863, IV.

3) Die Reaktionen auf Gallenfarbstoff finden sich Teil I, S. 168 beschrieben.

so gießt man eine größere Harnportion wiederholt durch dasselbe Filter und benutzt es zu der von ROSENBACH angegebenen Abänderung derselben Reaktion. Bleibt auch mit Hilfe dieses Verfahrens das Resultat noch zweifelhaft, so gelangt man sicher zum Ziel, wenn man das Gallenpigment nach HUPPERT aus dem Harn durch die Fällung mit Baryt- oder Kalkmilch isoliert. Der auf dem Filter ausgewaschene Niederschlag läßt dann beim vorsichtigen Betropfen mit etwas verdünnter gelber Salpetersäure die GMELIN'sche Reaktion erkennen [1]). Ferner erhält man aus der Kalkfällung beim Auskochen mit Alkohol und etwas Schwefelsäure eine grüne Biliverdinlösung. Endlich kann auch das Bilirubin nach dem Ansäuern des in ein Becherglas gegebenen Pigmentkalks mit Essigsäure durch alkoholisches Chloroform extrahiert werden, welch letzteres auf Zusatz von viel Wasser mit dem Farbstoff beladen ausfällt und zur GMELIN'schen Probe dienen kann.

Es sind ferner noch mehrere andere Proben zur Erkennung der Bilirubinurie angegeben worden [2]), doch bieten dieselben vor den mitgeteilten keinerlei Vorteil und können daher entbehrt werden.

Die Grundsätze, welche für den Nachweis der **gallensauren Salze** in Betracht kommen, sind früher (vgl. Teil I, S. 162—165) eingehend besprochen worden. Gerade für Harn ist es notwendig, vor der Anstellung der PETTENKOFER'schen Reaktion die Cholate zunächst nach dem PLATTNER'schen Prinzip zu isolieren, worauf die Rechtsdrehung der Lösung, die Spektralerscheinungen der purpurfarbenen Flüssigkeit und womöglich auch die physiologische Wirkung der Substanz auf das schlagende Froschherz festzustellen sind.

Der Gehalt des Harns an gallensauren Salzen ist selbst bei hochgradigem Ikterus stets nur unbedeutend [3]), während die ältere Angabe, daß auch im normalen Harn gallensaure Salze vorkämen, der neueren Kritik nicht Stand zu halten vermochte.

Zum Bilirubin steht das **Urobilin** genannte Pigment in naher Beziehung, welches sich häufig in sehr geringer Menge, aber durchaus nicht immer im normalen Harn vorfindet [4]). In Bezug auf seine Lösungsverhältnisse und sein spektroskopisches Verhalten besitzt es die größte Aehnlichkeit mit dem Hydrobilirubin (vgl. Teil I, S. 175).

---

1) Auf demselben Prinzip beruht das Verfahren von A. JOLLES. Vgl. Ueber den Nachweis von Gallenfarbstoffen im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 460.

2) Vgl. TROUSSEAU u. DUMONTPALLIER, L'Union méd. 1863, sowie W. SMITH, Dublin Journal, 1876, S. 449. SCHWANDA, Wiener med. Wochenschr., 1865, No. 38 u. 39. UELTZMANN, Wiener med. Presse, 1877, No. 32. STOKVIS, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 12, 1882, S. 226. EHRLICH, Centralbl. f. klin. Med., Bd. 4, 1883, S. 721.

3) Vgl. namentl. auch J. OPIENSKI, Ein Beitrag zur Lehre von der Ausscheidung der Gallensäuren im Harn, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 23, 1893, S. 608.

4) JAFFÉ, Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1868, S. 243 und 1871, S. 465 sowie Virchow's Arch., Bd. 47, 1869, S. 405. Vgl. ferner L. DISQUÉ, Ueber Urobilin, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1879, S. 259. MAC MUNN, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 11, 1881, S. 211 sowie Journ. of Physiol., Bd. 6, 1885, S. 22. F. GRIMM, Ueber Urobilin im Harn, Virchow's Arch., Bd. 132, 1893, S. 246.

Das Urobilin gewinnt man durch Ausschütteln von 100 ccm Harn mit 50 ccm alkohol- und säurefreiem Aether oder Chloroform[1]). Nach dem Abdunsten des letzteren erhält man durch Aufnehmen in wenig Alkohol das offenbar noch stark verunreinigte Pigment in rotgelber Lösung, welche die Absorptionsstreifen des Hydrobilirubins erkennen läßt, sowie besonders nach Zusatz von Chlorzink und Ammoniak grüne Fluorescenz zeigt. Noch häufiger aber erhält man aus normalen Harnen bei genau demselben Verfahren nur einen braunen Farbstoff, welcher nicht fluoresciert und sich spektroskopisch indifferent verhält. Manche Harne dagegen lassen schon direkt spektroskopisch die Anwesenheit von Urobilin erkennen, bisweilen aber erst nach dem Ansäuern mit Salzsäure und längerem Stehen an der Luft. Daher ist die Anschauung berechtigt, daß auch ein Chromogen, das sogenannte „Urobilinogen" im Harn vorkommt, welches sich durch Spaltung und Oxydation in Urobilin überführen läßt, wie dies ja auch von anderen Harnfarbstoffen bekannt ist. Uebrigens wird das Urobilinogen durch Bleiacetat gefällt, und beim Behandeln des erhaltenen Bleiniederschlages mit salzsäurehaltigem Alkohol geht das Urobilin selbst in Lösung[2]).

Die ältere Annahme einer Identität des Urobilins mit dem Hydrobilirubin, welches aus dem Darmkanal resorbiert werde, ist neuerdings mit Recht in starken Zweifel gezogen worden[3]). Denn die Reaktionen des Urobilins sind ja keineswegs für das Hydrobilirubin charakteristisch, sondern können auch auf ein Oxydationsprodukt des Gallenfarbstoffs, nämlich auf jenes Choletelin (vgl. Teil I, S. 181) bezogen werden, welches, durch Oxydation von Bilirubin in neutraler Lösung dargestellt, sich weder von dem Hydrobilirubin, noch von dem Urobilin unterscheiden läßt. Es ist auch gar nicht einzusehen, warum von allen Gallenfarbstoffen, welche in den oberen Darmpartien als Bilirubin und Biliverdin vorhanden sind, dagegen nur im Dickdarm als Hydrobilirubin, gerade nur das letztere resorbiert werden sollte, um unverändert den Organismus zu passieren.

Ferner sprechen für diese neuere Anschauung, welche das Urobilin als ein Oxydationsprodukt des Gallenfarbstoffs auffaßt, die Befunde einer starken Vermehrung des Pigmentes unter gewissen pathologischen Verhältnissen. Man hat häufig beobachtet, daß in Fällen von Ikterus, wo durch den vollkommenen Verschluß des Ductus choledochus gar keine Gallenfarbstoffe in den Darm gelangten und somit auch Hydrobilirubin gar nicht resorbiert werden konnte, trotzdem Urobilin der einzige im Harn nachweisbare Gallenfarbstoff war, welcher dann in bedeutender Menge auftrat. Im übrigen erscheint das Urobilin ganz erheblich über die Norm vermehrt an Stelle des Bilirubins beim Beginn oder auch beim Ausgang des Ikterus. Dieser Befund

---

1) Vgl. E. SALKOWSKI, Demonstration von präformiertem Urobilin im Harn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 134.

2) Vergl. J. ESOFF, Pflüger's Arch., Bd. 12, 1876, S. 50, sowie L. DISQUÉ, a. a. O. S. 268.

3) Vgl. A. KATZ, Die klinische Bedeutung der Urobilinurie, Wiener med. Wochenschr., 1891, No. 28—32. Die ältere Anschauung von einem intestinalen Ursprung des Urobilins, welches demnach mit Hydrobilirubin identisch wäre, hat neuerdings wieder in FRIEDRICH MÜLLER einen Vertreter gefunden. Vgl. Jahresber. f. Tierchem., Bd. 22, 1892, S. 566—567.

läßt sich vielleicht dahin deuten, daß bei ungenügender Abführung des Bilirubins durch die Galle dieser Farbstoff wahrscheinlich in der Leber zunächst eine weitgehende Oxydation zu Choletelin erfährt, welches ins Blut übertritt und mit dem Harn zur Ausscheidung kommt. Kann dann bei größerer Ansammlung des Bilirubins diese Oxydation nicht mehr geleistet werden, so erscheint der Gallenfarbstoff als solcher im Harn [1]).

Noch weiter gewinnt unsere Auffassung von der Natur des Urobilins an Wahrscheinlichkeit durch die Thatsache, daß man nach Resorption größerer Blutextravasate [2]) nach Antifebringebrauch [3]) sowie auch sonst bei Krankheiten und Vergiftungen, welche mit einem gesteigerten Zerfall von Blutkörperchen einhergehen [4]), ein stark vermehrtes Auftreten von Urobilin im Harne konstatiert hat, namentlich während des Fiebers, wo es bei der Bildung eines Uratsedimentes häufig mit diesem niedergerissen wird.

Das Pigment lagert sich übrigens bei seiner pathologischen Vermehrung, gleich dem Bilirubin, auch in der Haut ab, welcher es eine schmutzig gelbe, nicht ins Grüne spielende Färbung verleiht, so daß man von „Urobilinikterus" zu sprechen pflegt [5]). Bei demselben zeigt der Harn einen starken Gehalt an Urobilin, während die Gmelin'sche Reaktion negativ ausfällt. Hautjucken und Pulsverlangsamung fehlen.

Nach einer Behauptung von Mac Munn (a. a. O.) sollen das normale und pathologische Urobilin geringfügige spektroskopische Differenzen zeigen und daher nicht identisch sein. Indessen liegt zu einer solchen Annahme nicht die geringste Veranlassung vor, da das Urobilin nachweislich niemals rein dargestellt worden ist [6]), und durch die Beimischung fremder Substanzen sehr leicht geringe Abweichungen im optischen Verhalten entstehen können.

Bei der normalen Urobilinurie, welche, wie schon angedeutet, in den meisten Harnen nicht zu konstatieren ist, handelt es sich offenbar um eine geringfügige Abweichung von den physiologischen Verhältnissen.

Endlich soll erwähnt werden, daß die gelbe Färbung des normalen

---

1) Vgl. namentl. auch F. Grimm, Ueber Urobilin im Harn, Virchow's Arch., Bd. 132, 1893, S. 246.

2) Vgl. Kunkel, Virchow's Arch., Bd. 79, 1880, S. 455. Kretschky, Wiener med. Wochenschr., 1881 und Dick, Arch. f. Gynäk., Bd. 23, 1884. Rennvers, Beitrag zur Frage des Urobilinikterus, Deutsch. med. Wochenschr., 1892, No. 12.

3) F. Müller, Deutsch. med. Wochenschr., Bd. 13, 1887, S. 27.

4) Cazeneuve, Gaz. méd. de Paris, 1877. Vgl. auch Zeller, Arch. f. klin. Chirurg., Bd. 29, 1883, S. 245.

5) Vgl. besonders Gerhardt, Ueber Urobilinikterus, Korresp. des allg. ärztl. Vereins in Thüringen, Nov. 1878.

6) Ueber die Versuche einer solchen Reindarstellung und Bestimmung des Urobilins vgl. Méhu, Bull. de l'Acad. de méd., 1878, sowie Hoppe-Seyler u. Thierfelder, Handbuch d. physiol.-chem. Analyse, 1893, S. 230. Ferner G. Hoppe-Seyler, Ueber die Ausscheidung des Urobilins in Krankheiten, Virchow's Arch., Bd. 124, 1891, S. 30. Fr. Müller, Ueber Ikterus, Verhandl. der Schles. Ges. f. vaterländ. Kultur, Jan. 1892. A. Studensky, Zur Frage der quantitativen Bestimmung des Urobilins im Harne, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 23, 1893, S. 588.

Urins mit dem Urobilin nichts zu thun hat. Die Pigmente, welche die eigentümliche Harnfarbe bedingen, sind vielmehr noch gänzlich unbekannt [1]).

Von unmittelbaren Spaltungsprodukten der Proteïnstoffe treten unter pathologischen Verhältnissen auch einige Amidosäuren im Harn auf, nämlich das Leucin, Tyrosin und das Cystin.

Das **Leucin** und **Tyrosin** (vergl. Teil I, S. 25 u. 26) sind bisweilen, aber durchaus nicht immer, bei einigen Krankheiten im Harn nachgewiesen worden, im Verlaufe deren es zu einem rapiden Zerfall des Lebergewebes kommt, nämlich bei der akuten gelben Leberatrophie und seltener bei der Phosphorvergiftung [2]). Daß auch andere Affektionen, wie schwerer Typhus, Blattern [3]) und Rotz [4]), zur Ausscheidung dieser Stoffe führen können, ist zwar behauptet worden, aber durchaus nicht erwiesen.

Beide Substanzen finden sich, wenn sie im Harn erscheinen, regelmäßig auch in der degenerierten Leber [5]), und zwar oft in erstaunlichen Mengen. Ihre Bedeutung daselbst ist unbekannt. Namentlich läßt sich nicht entscheiden, ob es sich bei ihrer Ansammlung im Lebergewebe um eine Oxydationshemmung normaler Umsetzungsprodukte handelt, oder ob vielmehr ihr Auftreten als der Ausdruck einer den physiologischen Verhältnissen fremden Spaltung des Zellmaterials zu betrachten ist, zu welcher sich aber auch in letzterem Falle augenscheinlich eine herabgesetzte Oxydationsenergie des Organismus gesellt.

---

1) L. v. Udransky vermutet, daß die gelbe Färbung des frisch gelassenen Harns durch Huminsubstanzen veranlaßt wird, welche aus Kohlehydraten bereits im Körper gebildet werden. Vergl. L. v. Udransky, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 51.

2) Frerichs u. Städeler, Wiener mediz. Wochenschr., 1850, No. 30, Korrespondenzblatt d. Vereins z. Förd. d. wissenschaftl. Heilkunde, 1855, No. 13 sowie Arch. f. Anatom. u. Physiol., 1856, S. 47. S. Wyss, Schweiz. Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 3, 1864, S. 22. Schultzen und Riess, Ueber akute Phosphorvergiftung und akute Leberatrophie, Berliner Charité-Annalen, Bd. 15, 1869, S. 1. Reichard, Berichte der Jenaer Klinik, 1875, S. 81. A. Fränkel, Ein Beitrag zur Lehre von der akuten Phosphorvergiftung, Berliner klin. Wochenschr., 1878, No. 19. Ossikovszky, Wiener med. Wochenschr., 1881, No. 33 u. 34. E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 192. H. Blendermann, Beiträge zur Kenntnis der Bildung und Zersetzung des Tyrosins im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 241. Wirsing, Akute gelbe Leberatrophie mit günstigem Ausgang, Würzburg 1892.

3) Vgl. Frerichs und Städeler, Ueber das Vorkommen von Leucin und Tyrosin in menschlichen Leichen, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1854, S. 382 und Wiener med. Wochenschr., 1854, S. 465.

4) Folwarczny, Zeitschr. d. Wiener Aerzte, 1858, S. 801.

5) Frerichs u. Städeler, Wyss, Schultzen und Riess, a. a. O. Sotnitschewsky, Ueber Phosphorvergiftung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 391. F. Röhmann, Chemische Untersuchung von Harn und Leber bei einem Fall von akuter Leberatrophie, Berliner klin. Wochenschr., 1888, No. 43, Sep.-Abdr. S. 4. H. Blendermann, a. a. O. S. 246.

Denn unter normalen Verhältnissen wird in den Magen eingeführtes Leucin und Tyrosin, falls letzteres unzersetzt zur Resorption gelangt (vgl. Teil I, S. 212), leicht und vollkommen verbrannt. Nur wenn man durch übergroße Tyrosingaben den Darm damit förmlich überschwemmt, erscheinen bisweilen im Harn als Reste des Tyrosins aromatische Oxysäuren [1]). Es sind dann nicht nur die Mengen der stets im Urin zu findenden Paraoxyphenylessigsäure und Paraoxyphenylpropionsäure erheblich gesteigert, sondern es kann auch zu ihnen die bereits erwähnte Paraoxyphenylmilchsäure (Oxymandelsäure) treten (vgl. S. 270).

Unter diesen abnormen Verhältnissen erscheint auch Tyrosinhydantoïn im Harn. Dieses entsteht offenbar durch eine Vereinigung des Tyrosins mit Harnstoff:

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH\\CH_2-CH\cdot NH_2-COOH\end{matrix}\right. \quad + CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}$$

Tyrosin

$$= C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH\\CH_2-\begin{matrix}CH\cdot NH\\|\\CO-NH\end{matrix}\end{matrix}\right\rangle CO + NH_3 + H_2O$$

Tyrosinhydantoïn

Die Verbindung ist in der Form ihres Hydrates (Tyrosinhydantoïnsäure)

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH\\CH_2-\begin{matrix}CH\cdot NH\\|\\COOH\quad NH_2\end{matrix}\end{matrix}\right\rangle CO$$

von Jaffé [2]) auch synthetisch durch die Einwirkung von cyansaurem Kali in erhitzter wäßriger Lösung auf Tyrosin dargestellt worden.

Tyrosin und Leucin finden sich bei der Phosphorvergiftung im Urin meist nur am 6. bis 7. Tage der Krankheit, oft erst kurz vor dem letalen Ausgange, während sich vorher nur eine Vermehrung der aromatischen Oxysäuren — ähnlich wie bei der soeben besprochenen Ueberschwemmung des Darms mit Tyrosin — feststellen läßt (vgl. S. 270).

Für den Nachweis beider Stoffe ist es von Wichtigkeit, zu wissen, daß sie sich in den meisten Fällen vollkommen in Lösung befinden. Nur bei einem besonderen Reichtum des Urins an Tyrosin erscheint dieses als Niederschlag in den bekannten garbenförmigen Nadelaggregaten (vgl. Teil I, S. 25 u. S. 202).

Ist ein Sediment mikroskopisch als Tyrosin erkannt worden, so bedarf es zur Sicherstellung der Diagnose noch des Nachweises, daß der ausgewaschene Niederschlag in Ammoniak löslich ist und daß er, hieraus umkrystallisiert und gereinigt, die Millon'sche und Piria'sche Probe giebt.

Zur Prüfung, ob gelöstes Tyrosin in einem Harn vorhanden ist, wird derselbe vollkommen mit basisch essigsaurem Blei ausgefällt,

---

1) Vgl. H. Blendermann, a. a. O. S. 251 u. ff.

2) M. Jaffé, Ueber die Tyrosinhydantoïnsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 306.

filtriert, das Filtrat durch Schwefelwasserstoff entbleit und nach dem starken Konzentrieren zur Krystallisation stehen gelassen. Hierbei findet man dann häufig auch Leucinkugeln.

Will man aber, um das Tyrosin noch sicherer zu erhalten, auf den immerhin nur mikroskopisch zu führenden Nachweis des Leucins verzichten, so ist es zweckmäßig, vor der Bleifällung den Harn mit alkoholhaltigem Aether auszuschütteln, wodurch ein großer Teil des Harnstoffs, die Phenole und aromatischen Oxysäuren entfernt werden [1]).

Cystin oder das Disulfid der Amidoäthylidenmilchsäure wurde im Harn als das Produkt einer ziemlich selten vorkommenden Stoffwechselanomalie bereits erwähnt [2]). Ferner ist auch schon ausgeführt worden, daß die Cystinurie stets mit Ptomaïnurie, das heißt mit der Ausscheidung der beiden Diamine „Kadaverin“ und „Putrescin“ vergesellschaftet ist [3]).

Es scheinen nach den vorliegenden Untersuchungen (vgl. Teil I, S. 223) bei der in Rede stehenden Affektion Mikroorganismen besonderer Art die Eiweißfäulnis im Darm derartig zu beeinflussen, daß die eben erwähnten Diamine und daneben vielleicht noch andere Substanzen entstehen, welche zwar keine pathologischen Allgemeinerscheinungen hervorrufen, aber dennoch nach ihrer Resorption gewisse Umsetzungen in den Geweben stören.

Und zwar wird speciell die Verbrennung des nicht oxydierten, leicht abspaltbaren Eiweißschwefels beeinträchtigt (vgl. S. 290 u. 291), welcher nur zum Teil zu Schwefelsäure oxydiert wird, während ein mehr oder weniger bedeutender Anteil in organischer Bindung, und zwar als Cystin, zur Ausscheidung kommt. Dasselbe ist höchst wahrscheinlich ein intermediäres Produkt des normalen Stoffwechsels, welches in der Norm der Oxydation zu Schwefelsäure anheimfällt und nur unter gewissen Umständen als solches eliminiert wird.

Hierfür spricht namentlich die Thatsache, daß ähnlich, wie bei der Cystinurie, auch nach der Einverleibung von halogensubstituierten Benzolen und Naphtalinen, besonders nach der Einnahme von Chlor-, Brom- oder Jodbenzol eine Substanz im Harn auftritt, welche den wesentlichen Atomkomplex des Cystins enthält [4]), während gleichzeitig die Ausscheidung der Schwefelsäure stark zurücktritt [5]). Die nach der Eingabe von Chlorbenzol mit dem Urin ausgeschiedene Verbindung

---

1) Vergl. Schotten, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 33.

2) Vgl. Teil I, S. 223 Anmerk. 3, wo sich auch die Litteratur über die Chemie des Cystins angegeben findet.

3) Vgl. Baumann und Udransky, Ueber das Vorkommen von Diaminen, sogenannten Ptomaïnen bei Cystinurie, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 562 u. Bd. 15, 1891, S. 77. Brieger und Stadthagen, Ueber Cystinurie, Berliner klinische Wochenschr., 1889, No. 16, S. 344 und Virchow's Arch., Bd. 115, Heft 3.

4) Baumann und Preusse, Zur Kenntnis der synthetischen Prozesse im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 309. Jaffé, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 12, 1879, S. 1092. E. Baumann, Ueber Cystin und Cysteïn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 299.

5) Vgl. besonders E. Goldmann, Ueber das Schicksal des Cysteïns und über die Entstehung der Schwefelsäure im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 267—269. Hier finden sich die entgegengesetzten Angaben früherer Autoren besprochen.

ist eine gepaarte Glykoronsäure, welche schon beim Behandeln mit Säuren oder Alkalien in der Kälte sowie beim Erwärmen in wäßriger Lösung in Glykoronsäure und Chlorphenylmerkaptursäure [1])

$$\begin{matrix} & & CH_3 \\ & & | \\ CH_3 \cdot CO - NH \diagdown & & C \\ C_6H_4Cl - \quad S \diagup & & | \\ & & COOH \end{matrix}$$

zerfällt, welch letztere direkt aus dem angesäuerten Harn auskrystallisiert. Kocht man Chlorphenylmerkaptursäure mit verdünnten Mineralsäuren, so tritt noch einmal eine hydrolytische Zersetzung ein und unter Abspaltung von Essigsäure entsteht Chlorphenyl-cysteïn

$$\begin{matrix} & & CH_3 \\ & & | \\ H_2N \diagdown & & C \\ C_6H_4Cl \diagup & & | \\ & & COOH \end{matrix}$$

welches ein durch den Rest des Chlorbenzols substituiertes halbes Cystinmolekül vorstellt.

Führt man ferner das leicht aus dem Cystin darstellbare und in Wasser lösliche Cysteïn als salzsaures Salz in den Magen ein, so erscheinen etwa $^2/_3$ des Cystinschwefels in der Form von Schwefelsäure im Harn, während $^1/_3$ allerdings als „neutraler Harnschwefel“ (vgl. S. 291) wiedergefunden wird [2]).

Im normalen Harn scheint Cystin nicht einmal in Spuren vorzukommen. Hiergegen spricht schon die außerordentliche Schwerlöslichkeit dieser Substanz im Verein mit der Thatsache, daß man in den Harnsedimenten nur ungemein selten Cystin findet.

Dagegen ist es sehr wahrscheinlich, daß der normale Urin in sehr geringen Mengen eine dem Cystin oder noch mehr dem Cysteïn nahe stehende lösliche Verbindung enthält [3]), womit vielleicht auch die schwache Linksdrehung vieler normaler Harne im Zusammenhang steht [4]).

Denn giebt man zu normalem Harn Benzoylchlorid und Natronlauge, so fällt neben den Benzoylverbindungen der Kohlehydrate (vgl. S. 340) und den Erdphosphaten die Benzoylverbindung einer Substanz aus, welche offenbar das Natronsalz einer schwefelhaltigen Amidosäure ist. Sie läßt sich neben Benzoësäure nach dem starken Ansäuern des Harns mit Schwefelsäure mittels alkoholischen Aethers ausschütteln. Kocht man dann nach dem Verdunsten des Aethers den

---

1) Ueber Versuche einer synthetischen Darstellung der Bromphenylmerkaptursäure vergl. F. Weiss, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 407, sowie S. Fränkel, ebendas., S. 435. Ueber „Jodphenylmerkaptursäure“ siehe E. Baumann u. P. Schmitz, ebendas., Bd. 20, 1895, S. 586.

2) E. Goldmann, a. a. O. S. 269.

3) Vgl. E. Goldmann und E. Baumann, Zur Kenntnis der schwefelhaltigen Verbindungen des Harns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 12, 1888, S. 254.

4) Vgl. J. Mauthner, Ueber das optische Drehungsvermögen des Leucins und Cystins, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 226.

Rückstand mit Natronlauge und Bleiacetat, so wird hierbei allmählich Schwefelblei gebildet. In Natron gelöstes Cystin oder Cysteïn verhält sich genau ebenso.

Was die Quantität dieses im normalen Harn vorhandenen cystinähnlichen Körpers anbelangt, so wechseln die Mengen desselben erheblich, machen aber keineswegs einen bedeutenden Teil derjenigen schwefelhaltigen Verbindungen aus, welche nicht in der Form von Schwefelsäure vorhanden sind [1]). Man kann etwa 15 mg auf die Tagesmenge rechnen. Dagegen wird die Menge der fraglichen Substanz bei der Phosphorvergiftung, welche bekanntlich die Oxydationsenergie des Organismus deutlich einschränkt, beträchtlich gesteigert [2]).

Bei der Cystinurie wird im allgemeinen ein Harn von normalem Aussehen entleert, in welchem sich aber bald, manchmal erst nach mehreren Stunden ein feiner Cystinniederschlag bildet. Derselbe erscheint in der Form sehr verschieden großer, farbloser, glänzender, hexagonaler, oft zu Gruppen vereinigter Blättchen, deren Größe mit der zunehmenden Acidität des Harns vermindert ist, so daß sie in einem neutralen oder alkalischem Harn oft schon makroskopisch erkennbar sind. Bisweilen hat man auch spitzwinklige rhombische Tafeln oder „wirtelförmige“ Bildungen [3]) beobachtet.

Die Cystinkrystalle lösen sich leicht in Ammoniak sowie in Salzsäure, dagegen nicht in Essigsäure, Wasser, Alkohol und Aether. An diesen Löslichkeitsverhältnissen sowie an der Krystallform lassen sich Cystinsedimente leicht erkennen.

Außerdem liefert der durch Umkrystallisieren aus Ammoniak gereinigte Niederschlag, namentlich bei längerem Kochen [4]) mit Natronlauge und Bleiacetat reichlich Schwefelblei. Ebenso bildet sich ein schwarzer Fleck von Schwefelsilber, wenn man ein Körnchen Cystin auf einem Silberblech mit starker Natronlauge erhitzt. Hierbei entsteht gleichzeitig unter Entweichen von Ammoniak Brenzschleimsäure [5]).

Weiter drehen alle Cystinlösungen die Ebene des polarisierten Lichtes stark nach links [6]) und werden durch Benzoylchlorid und Natronlauge unter Bildung von krystallinischem Dibenzoylcystinnatron gefällt. Dieses läßt sich aus seiner Lösung in Wasser durch Säuren als freies Dibenzoylcystin abscheiden, aus Alkohol umkrystallisieren und zeigt dann einen bei 156—158 ° C liegenden Schmelzpunkt [7]).

---

1) Vgl. Goldmann und Baumann, a. a. O., sowie die ältere Abhandlung von Stadthagen, „Ist anzunehmen, daß der normale menschliche Harn Cystin oder diesem nahe stehende Verbindungen enthalte?“ Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 9, 1885, S. 135.

2) Goldmann u. Baumann, a. a. O. S. 260.

3) Czapek, Prager mediz. Wochenschr., Bd. 50, 1888, S. 545.

4) Vgl. F. Suter, Ueber die Bindung des Schwefels im Eiweiß, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 20, 1895, S. 568—569.

5) Baumann u. Preusse, Zur Kenntnis der synthetischen Prozesse etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 324.

6) J. Mauthner, a. a. O., sowie E. Külz, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 2, 1884, S. 8.

7) E. Goldmann u. E. Baumann, a. a. O. S. 255.

Beim Reducieren mittels Zinn und Salzsäure zerfällt das Cystin in 2 Moleküle Cysteïn [1]):

$$\left(\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ {}^{H_2N}_{-S} > C \\ | \\ COOH \end{array} \right)_2 + H_2 = 2 \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ {}^{H_2N}_{HS} > C \\ | \\ COOH \end{array}$$

Cystin | Cysteïn

Letzteres besitzt stark basischen Charakter und ist, im Gegensatz zum Cystin, in Wasser und in Essigsäure leicht löslich, um aus diesen Lösungen durch Sublimat gefällt zu werden [2]). Beim Stehen der wäßrigen Lösung an der Luft entsteht aus dem Cysteïn durch Oxydation wieder unlösliches Cystin, ebenso bei der Behandlung mit schwachen Oxydationsmitteln, wie Eisenchlorid oder Jod [3]).

Die Cystinurie tritt meist chronisch auf, kommt aber auch intermittierend vor, so daß cystinhaltiger Harn mit cystinfreiem abwechselt. Wiederholt hat man Cystinurie bei Mitgliedern derselben Familie konstatiert [4]). Die Menge des von derartigen Individuen ausgeschiedenen Cystins ist annähernd zu 0,5 bis 1 g pro Tag bestimmt worden [5]). Doch ist zu bemerken, daß zur Zeit eine befriedigende Methode zur quantitativen Bestimmung des Cystins noch fehlt [6]). Obgleich diese Stoffwechselanomalie das Allgemeinbefinden der davon Befallenen zunächst unbeeinflußt läßt, so sind die betreffenden Patienten doch im höchsten Maße der Gefahr ausgesetzt, daß sich in ihren Harnwegen Cystinkonkremente bilden, welche eine erhebliche Größe erreichen können und im weiteren Verlaufe nicht selten zur Pyelitis und Cystitis führen.

Das Cystin ist übrigens nicht nur im Harn und dessen Konkrementen, sondern unter pathologischen Verhältnissen von Cloëtta [7]) Scherer [8]) sowie von Beneke [9]) auch in anderen Organen, nament-

---

1) E. Baumann, Ueber Cystin und Cysteïn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 299.

2) Vgl. K. Brenzinger, Zur Kenntnis des Cystins und des Cysteïns, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 16, 1892, S. 552.

3) Vgl. E. Baumann, Ueber Cystin und Cysteïn, ebendas., Bd. 8, 1884, S. 301.

4) Vgl. Toel, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 96, 1856, S. 247. Ebstein, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 23, 1878, S. 138. Weitere Angaben hierüber citiert B. Mester, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 139.

5) Niemann, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 18, 1876, S. 232. Löbisch, Wiener med. Jahrbücher, 1877, S. 21. Mester, Beiträge zur Kenntnis des Cystins, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 138.

6) Vgl. die kritischen Bemerkungen von Mester, a. a. O. S. 110 bis 118, sowie ferner: P. Borissow, Zur Bestimmung des Cystins im Harn, ebendas., Bd. 19, 1894, S. 511.

7) Cloëtta, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 99, 1856, S. 289.

8) Scherer, Jahresber. über die Fortschritte d. Chemie, 1857, S. 561.

9) Beneke, Grundlinien der Pathol. des Stoffwechsels, Berlin 1874.

lich in der Leber gefunden worden. Ferner wurde es von KÜLZ [1]) in der Pankreasdrüse vom Rind, von DRECHSEL [2]) in einer Pferdeleber nachgewiesen.

Als regelmäßige Begleiter des Cystins im Harn wurden oben das **Kadaverin** und **Putrescin** genannt, deren Darstellung aus dem Urin ebenfalls schon besprochen wurde (vgl. Teil I, S. 222). Andere Ptomaïne konnten bisher weder aus normalen noch aus pathologischen Harnen mit Sicherheit isoliert werden. Zwar wollen eine Reihe von Forschern [3]) bei fast allen Infektionskrankheiten giftige Stoffe aus dem Harn dargestellt haben, welche als specifische Toxine angesprochen wurden, doch sind diese Angaben durch neuere eingehende Untersuchungen nicht bestätigt und daher mindestens recht zweifelhaft geworden [4]).

Ueber die Trübungen und Niederschläge im Harn ist gelegentlich schon berichtet worden. Außer den gewöhnlichen Sedimenten, welche durch die Aenderung der Reaktion, der Temperaturverhältnisse sowie durch gewisse Umsetzungen beim Stehen des Urins bedingt werden (vergl. S. 227—228), finden sich darin von organisierten Gebilden Zelltrümmer und Epithelien, welche die sogenannte Nubecula bilden (vgl. S. 227).

Nur selten sind die Ausscheidungen von Xanthin (vgl. S. 264), Hippursäure (vgl. S. 283) und Calciumsulfat (vgl. S. 304), schon häufiger diejenigen von Calciumoxalat (vgl. S. 228 u. 263).

Nur bei gewissen Erkrankungen erscheinen im Harn Sedimente von Bilirubin (vgl. S. 376), Tyrosin (vgl. S. 381), Cystin (vgl. S. 384), Cholestearin (vgl. S. 356) und Fetttröpfchen (vgl. S. 354), ferner Blutkörperchen, Fibringerinnsel, Eiter, Gewebstrümmer, Harncylinder, Spermatozoën, Pilze und Bakterien.

Kommen dagegen Urine zur Untersuchung, welche bereits in Fäulnis übergegangen sind, so können noch eine Reihe anderer, durch bakterielle Zersetzung von Harnbestandteilen entstandener Stoffe, wie namentlich Benzoësäure (vgl. S. 282) sowie dem Indigo nahe stehende Pigmente (vgl. S. 274—279) als Niederschläge erscheinen.

Während die genannten festen Materialien entweder schon mit dem Harn ausgeschieden werden, oder sich erst nach seiner Ent-

1) E. KÜLZ, Zur Kenntnis des Cystins, Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 9, 1890, S. 417.

2) E. DRECHSEL, Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels, Du Bois' Arch., 1891, S. 243.

3) Vgl. DUPRÉ u. BENCE-JONES, Proc. Roy. Soc., Bd. 15, 1866, S. 73. SELMJ, Ref. im chem. Centralbl., 1880, S. 1554. BOUCHARD, Compt. rend. soc. biol., Bd. 3, 1882, S. 604. LÉPINE und GUÉRIN, Ref. in Virchow-Hirsch Jahresber., 1884, I, S. 152 u. S. 212. VILLIERS, Compt. rend., Bd. 100, 1885, S. 1246. GRIFFITHS, Compt. rend., Bd. 113, 1891, S. 656 sowie Bd. 114. 1892, S. 185, S. 496 und S. 1382, ferner Bd. 116, 1893, S. 1205.

4) Vergl. besonders STADTHAGEN, Ueber das Harngift, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 15, 1889, S. 383, sowie L. v. UDRANSKY u. E. BAUMANN, Ueber das Vorkommen von Diaminen, sog. Ptomaïnen etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 583. Vgl. auch M. v. NENCKI, Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 23, 1893, S. 601 Anmerk.

leerung als Sedimente daraus abscheiden, können auch unter gewissen, nicht näher bekannten Umständen noch innerhalb der Harnwege Niederschläge im Urin entstehen, welche dann leicht zur Bildung größerer Konkremente oder sogenannter Harnsteine Veranlassung geben.

Von diesen sind wohl am häufigsten die sehr harten „Uratsteine“, welche bisweilen die Größe eines Gänseeies erreichen. Sie bestehen vorwiegend aus harnsaurem Natron, dem mehr oder weniger freie Harnsäure beigemischt ist. Ihre Oberfläche ist nur wenig rauh und graugelb bis dunkelbraunrot gefärbt. Auf dem Bruch erscheinen sie durch Verschiedenheit der Färbung und Konsistenz als mehr oder weniger deutlich geschichtete Gebilde, von denen bisweilen die oberen Lagen sich schalenförmig ablösen lassen. Sehr kleine Harnsäurekonkremente, welche sich zwar innerhalb der Harnmenge bilden, aber noch entleert werden können, sind als „Harngrieß“ oder „Harnsand“ bekannt.

Noch härter als die Uratsteine sind die weniger häufigen „Oxalatsteine“, die vorwiegend oder ausschließlich aus Calciumoxalat sich zusammensetzen. Sie sind entweder groß und dann rauh und höckerig, sowie nicht selten durch kleine Blutungen, welche sie veranlassen, braunrot gefärbt (Maulbeersteine), oder man findet sie klein und dann weiß und glatt. Auf dem Bruch erscheinen die Oxalatsteine deutlich krystallinisch.

Bedeutend weicher als die beiden genannten Steinarten sind die oft sehr großen nicht gerade seltenen, weißen bis grauen „Phosphatsteine“. Sie bestehen aus Calciumphosphat, welchem meist phosphorsaure Ammoniak-Magnesia in Menge beigemischt ist. Im allgemeinen sind die Phosphatsteine an ihrer Oberfläche rauh und besitzen ein amorphes, blättriges Gefüge, doch kommen auch krystallinische Exemplare vor, welche dann lediglich aus Calciumphosphat bestehen.

Calciumkarbonatsteine, nur aus dieser Substanz bestehend, sind beim Menschen selten, dagegen bei den Pflanzenfressern öfter angetroffen worden. Ihre Konsistenz, Farbe und sontige Beschaffenheit erinnert durchaus an leicht zerbröckelnde Kreide.

Cystinsteine, deren eigentümliches Material zuerst WOLLASTON im Jahre 1810 erkannte, kommen in Fällen von chronischer oder intermittierender Cystinurie (vgl. S. 385) bei Menschen und Hunden vor. Man findet sie sowohl im Nierenbecken, als auch in der Harnblase. Meist sind die Cystinsteine multipel und dann höchstens bohnengroß, doch hat man auch Konkremente bis zum Umfange eines Hühnereies gefunden, deren Gewicht ca. 50 g betrug. Die Gebilde sind wachsweich, gelblich, meist glatt und zeigen auf dem Durchschnitt ein krystallinisches Gefüge sowie einen wachsartigen Glanz.

Nur in vereinzelten Fällen sind gefunden worden: Ammoniumuratsteine, Sie sind sehr weich, klein und hellgelb. Ferner Cholestearinsteine, welche äußerlich den Cystinsteinen sehr ähnlich sind. Sie können eine beträchtliche Größe erreichen. Ein von HORBACZEWSKI[1]) untersuchter Stein, welcher aus der Harnblase eines 6-jährigen Mädchens stammte, wog über 25 g.

---

1) J. HORBACZEWSKI, Analyse zweier seltener Harnsteine, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 339. Vgl. auch die älteren Mit-

Ungemein selten sind eigentümliche, auffallend leichte und knetbare Konkremente, welche vorwiegend aus Fett bestehen, daneben auch Kalk- und Magnesiaseifen sowie Eiweiß enthalten. Derartige Gebilde sind schon lange bekannt und als Urostealithe beschrieben worden [1]). Ihre Existenz wurde zwar von KRUKENBERG [2]) geleugnet, ist aber neuerdings von HORBACZEWSKI [3]) außer jeden Zweifel gestellt worden.

Auch Steine, welche aus Xanthin bestanden, sind einigemal gefunden worden [4]), was bei der Schwerlöslichkeit dieser Substanz nicht zu verwundern ist. Schließlich soll erwähnt werden, daß mehrere Fälle bekannt sind, in denen Harnblasen- und Nierensteine vorwiegend Indigo enthielten [5]).

Häufig besitzen die Harnsteine ein aus Zelltrümmern und Schleim bestehendes Gerüst, und in sehr vielen Fällen lassen sich bei ihnen ein oder mehrere Kerne von äußeren Anlagerungen unterscheiden. Solche Kerne können nach vielfachen Befunden auch in die Harnblase gelangte Fremdkörper vorstellen.

Nur selten besteht ein Stein aus einem einzigen Material, wenn auch in den meisten Fällen eine bestimmte Substanz ganz erheblich überwiegt. Weniger häufig sind wirkliche Mischformen, bei denen zwei oder mehrere der steinbildenden Harnbestandteile, ohne erhebliches Ueberwiegen einer bestimmten Substanz, in schalenförmiger Anordnung über einander abgelagert sind. Die Entstehung derartiger Mischformen ist offenbar auf verschiedene Ursachen zurückzuführen. Unter anderem kann man sich vorstellen, daß zunächst aus irgend welchen Gründen ein Uratstein sich bildet. Kommt es dann in der Folge zu einer Cystitis, welche durch Infektion mit alkalischer Harngärung kompliziert ist, so werden sich auf dem Uratstein nunmehr sekundär Erdphosphate niederschlagen. Nach der Beseitigung des Blasenkatarrhes können schließlich von neuem Urate oder ein anderes Material auf die Zone der Phosphate abgelagert werden.

Bei der Untersuchung der Harnsteine ist es natürlich von Interesse, auch die Zusammensetzung ihrer verschiedenen Schichten zu ermitteln. Zu diesem Zweck muß man die Konkremente durchsägen und das Material der einzelnen Zonen, falls solche vorhanden sind, mechanisch von einander trennen. Nach dem Pulvern der verschie-

---

teilungen hierüber von GÜTERBOCK, Berliner klin. Wochenschr., 1871, S. 591, sowie von REICH, Virchow-Hirsch Jahresber., 1875, II, S. 225.

1) JOH. FLOR. HELLER, Urostealith, ein neuer Körper als Harnstein, Arch. f. physiol. und pathol. Chemie und Mikroskopie, 1845, S. 1. LANDERER, Ueber Urostearin aus dem Harnsteine eines Kindes, Arch. d. Pharmacie, Bd. 120, 1852, S. 151. MOORE, Dublin Quart. Journ., 1854. Vgl. ferner VIDAU, Journ. de Pharm. et de Chim., Bd. 25, 1877, S. 122.

2) W. KRUKENBERG, Ueber den sogenannten Urostealith und das sogenannte Urostearin, Chemische Untersuchungen zur wissenschaftlichen Medizin, Heft 2, 1888, S. 239.

3) HORBACEWSKI, a. a. O. Bd. 18, 1894, S. 335.

4) MARCET, London, 1817. WÖHLER und LIEBIG, Poggendorff's Annal., Bd. 41, 1836, S. 393.

5) HELLER, dessen Arch., 1846. ORD, Berliner klin. Wochenschr., Bd. 15, 1878, S. 365. CHIARI, Prager mediz. Wochenschr., Bd. 50, 1888, S. 541.

denen Substanzen ist ihre Natur durch das Verhalten beim Erhitzen auf dem Platinblech, gegen die verschiedenen Lösungsmittel und schließlich durch die speciellen Reaktionen leicht festzustellen [1]).

Zufällige Harnbestandteile können gelegentlich alle möglichen Substanzen werden, wenn sie unbeabsichtigt mit der Nahrung oder als Medikamente in den Organismus gelangen.

Soweit solche Fremdkörper nicht vollkommen zur Verbrennung kommen, werden sie entweder, wie im allgemeinen die anorganischen Stoffe, unverändert ausgeschieden, oder es erscheinen ihre Oxydationsprodukte im Harn, wobei nicht selten eine gleichzeitige Spaltung des eingeführten Stoffes zu konstatieren ist.

Vielfach treten auch die heterogenen Substanzen, beziehungsweise ihre Spaltungs- und Oxydationsprodukte als gepaarte Verbindungen im Urin zu Tage, indem sie durch die Bindung an Schwefelsäure, Glykoronsäure oder Glykokoll zu nicht giftigen indifferenten Substanzen umgestaltet werden. Manche Stoffe saurer Natur werden nach ihrer Einnahme auch als Harnstoffverbindungen (Ureïde) ausgeschieden.

Soweit diesen Verhältnissen eine erhebliche physiologische Bedeutung zukommt, sind sie bereits verschiedentlich besprochen worden. Nur der Vollständigkeit wegen sollen hier die Resultate der ungemein zahlreichen Untersuchungen, welche die Schicksale der in den Tierkörper eingeführten heterogenen Stoffe betreffen, noch einmal kurz zusammengefaßt werden.

Im allgemeinen läßt sich behaupten, daß die Substanzen der Fettgruppe leichter im Tierkörper verbrennbar sind als die Benzolderivate. Ausnahmen hiervon machen nur verhältnismäßig wenige Verbindungen.

So werden die niedrigsten Glieder der **Fettsäurereihe**, besonders die Ameisensäure und Essigsäure nur schwer oxydiert. Ein gewisser Anteil derselben findet sich nach ihrer Einnahme regelmäßig im Harn (vgl. S. 352). Noch erheblich schwerer scheint die Oxalsäure den oxydierenden Kräften der Gewebe zugänglich zu sein (vgl. S. 362). Trichloressigsäure und Trichlorbuttersäure werden zum Teil unter Abspaltung von Salzsäure zersetzt [2]).

Die Aldehyde der Fettreihe verhalten sich ersichtlich wie die betreffenden Säuren. Sie werden leicht und vollständig verbrannt. Auffallend ist dagegen das Verhalten des den aromatischen Verbinbindungen schon nahe stehenden Aldehyds der Pyroschleimsäure (Brenzschleimsäure), des sogenannten Furfurols [3]) $C_4H_3O.C^{H}_{O}$. Dieses wird

1) Eingehende Vorschriften über die qualitative und quantitative Analyse von Harnkonkrementen finden sich in Hoppe-Seyler und Thierfelder's Handbuch, 1893, S. 385—391, sowie in Neubauer und Vogel's Harnanalyse, 1890, S. 375—377.

2) H. Mayer, Ueber Trichloressigsäure und Trichlorbuttersäure, Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 21, 1886, S. 97, sowie A. Kast, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 11, 1887, S. 284.

3) Vgl. M. Jaffé und R. Cohn, Ueber das Verhalten des Furfurols im tierischen Organismus, Ber. d. Deutch. chem. Ges., Bd. 20, 1887 S. 2311.

Säugern eingegeben, zwar zum Teil zu Pyroschleimsäure $C_4H_3O.COOH$ oxydirt, ein anderer Teil geht in Furfurakrylsäure

$$C_4H_3O-CH=CH-COOH$$

über. Letztere entsteht vielleicht durch die partielle, aber ungleichmäßige Oxydation zweier Furfurolmoleküle, welche dann zu einer ungesättigten Verbindung zusammentreten. Jedoch geht weder die Pyroschleimsäure noch die Furfurakrylsäure als solche in den Harn über. Beide Säuren paaren sich vielmehr vorher in den Geweben unter Austritt von Wasser mit Glykokoll, so daß sie als Pyromykursäure ($C_7H_7NO_4$) beziehungsweise als Furfurakrylglykokoll ($C_9H_9NO_4$) zu Tage treten. Im Organismus der Hühner dagegen erscheint verfüttertes Furfurol lediglich als Pyromucinornithursäure ($C_{15}H_{16}N_2O_6$), welche beim Kochen mit Salzsäure in Pyroschleimsäure und in Ornithin (vgl. S. 248) zerfällt.

Der Aethylalkohol und andere ein- und mehrwertige primäre und sekundäre Alkohole, wie zum Beispiel das Glycerin, verschwinden, wenn man sie in kleinen Mengen einverleibt, vollständig im Organismus, während von größeren Dosen ein geringer Anteil unverändert die Nieren passiert. Nach JAFFÉ[2]) soll besonders der Mannit ziemlich leicht in den Harn übergehen.

Ungemein schwer dagegen sind die tertiären und alle halogensubstituierten Alkohole oxydierbar, wie dies namentlich vom tertiären Amyl- und Butylalkohol, beziehungsweise vom Trichloraethyl- und Trichlorbutylalkohol bekannt ist. Derartige schwer verbrennbare Alkohole erscheinen, wenigstens beim Kaninchen, als gepaarte Glykoronsäuren im Harn (vgl. Teil I, S. 213). Durch die künstliche Bindung an Schwefelsäure endlich werden sämtliche Alkohole gegen die oxydierenden Agentien der Gewebe äußerst widerstandsfähig. So erscheinen eingegebene Salze der Aethylesterschwefelsäure fast in ihrer ganzen Menge wieder im Harn (vgl. Teil I, S. 212).

Die halogensubstituierten Aldehyde, wie das Chloral und das Butylchloral verhalten sich wie die entsprechenden chlorsubstituierten Alkohole. An Glykoronsäure gebunden werden sie mit dem Harn als Trichloraethylglykoronsäure (Urochloralsäure), beziehungsweise als Trichlorbutylglykoronsäure (Urobutylchloralsäure) ausgeschieden. Dieser Bindung der halogensubstituierten Aldehyde geht also auffallenderweise ein Reduktionsprozeß voraus, indem zunächst erst die betreffenden Alkohole gebildet werden[3]).

Gleich dem Harnstoff passieren auch andere ähnlich konstituierte

---

1) M. JAFFÉ und R. COHN, Ueber das Verhalten des Furfurols im Stoffwechsel der Hühner, ebendas., Bd. 21, 1888, S. 3461.

2) M. JAFFÉ, Ueber das Vorkommen von Mannit im normalen Hundeharn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 297.

3) Vgl. besonders v. MERING, Ueber das Verhalten des Chloralhydrats und Butylchloralhydrats im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 6, 1882, S. 480 sowie „Zur Kenntnis der Reduktionsprozesse im Tierkörper, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 15, 1882, S. 1019. E. KÜLZ, Ueber die Schicksale des Chloralhydrates und Butylchloralhydrates im Tierkörper, Pflüger's Arch., Bd. 28, 1882, S. 506. R. KÜLZ, Ueber die chlorhaltigen Spaltungsprodukte der Urochloralsäure und Urobutylchloralsäure, ebendas., Bd. 33, 1884, S. 221.

Säureamide, wie das Acetamid, unverändert den Organismus des Menschen [1]).

Daß dagegen an diesen und an Säuger verfütterte Harnsäure

$$\begin{array}{ccccc} & NH & — & CO & \\ CO\diagup & & & | & \\ & & & C — NH & \diagdown \\ \diagdown & & & \| & \quad CO \\ & NH & — & C — NH & \diagup \end{array}$$

als Harnstoff, an Vögel mit der Nahrung gegebener Harnstoff als Harnsäure im Urin erscheint, ist eingehend erörtert worden (vgl. S. 232).

Die substituierten Ammoniake, wie das Methylamin und Aethylamin, werden, wenn man sie in der Form von Karbonaten verabreicht, größtenteils zu Ammoniumkarbonat verbrannt und vermehren die Harnstoffbildung. Nur ein gewisser Anteil erscheint nach den Untersuchungen von SCHMIEDEBERG [2]) im Urin als substituierte Harnstoffe:

$$CO\begin{matrix}ONH_3-C_2H_5\\ONH_4\end{matrix} - 2H_2O = CO\begin{matrix}NH-C_2H_5\\NH_2\end{matrix}$$

Kohlensaures Aethylamin — Aethylharnstoff

Die verfütterten Xanthinbasen gehen im Organismus der Säuger wohl zunächst in Harnsäure und weiter in Harnstoff über.

Viel resistenter erweisen sich dagegen im Tierkörper die Methylderivate des Xanthins, nämlich das Theobromin (Dimethylxanthin) und das Koffeïn (Trimethylxanthin) (vgl. S. 265).

Diese beiden Substanzen erscheinen größtenteils unverändert im Harn [3]). Ein kleinerer Anteil dagegen erfährt unter Abspaltung einer, beziehungsweise zweier Methylgruppen eine Umwandlung in Methylxanthin [4]), welches aus dem Urin isoliert wurde. Letzteres ist dem Heteroxanthin (vgl. S. 265) isomer, vielleicht sogar mit ihm identisch, so daß in letzterem Falle wahrscheinlich auch dessen Muttersubstanz in den höher methylierten Xanthinderivaten der Pflanzennahrung zu suchen wäre.

Die Amidosäuren der Fettreihe scheinen größtenteils, nach dem Verhalten des Leucins, Glykokolls und der Asparaginsäure zu schließen, durch Verbrennung in Ammoniumkarbonat überzugehen, welches infolge synthetischer Vorgänge in der Leber bei den Säugern

---

1) Ebenso verhalten sich viele Säureïmide, wie das Biuret und seine Abkömmlinge. Andere Säureïmide, wie das Succinimid, die Cyanursäure (Trikarbimid), die Parabansäure, das Alloxan und das Alloxantin werden vollkommen zerstört. Vgl. F. KOEHNE, Ueber das Verhalten einiger Säureïmide im tierischen Organismus, Inaug.-Diss., Rostock 1894.

2) O. SCHMIEDEBERG, Ueber das Verhältnis des Ammoniaks und der primären Monaminbasen zur Harnstoffbildung, Arch. f. exp. Path. und Pharmak., Bd. 8, 1878, S. 1.

3) E. ROST, Ueber die Ausscheidung des Koffeïns und des Theobromins aus dem Tierkörper, Preisschrift der med. Fak. zu Heidelberg, 1894.

4) St. BOUDZYNSKI und R. GOTTLIEB, Ueber Methylxanthin, ein Stoffwechselprodukt des Theobromins und Koffeïns, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 28, 1895, No. 9, S. 1113.

als Harnstoff, bei den Vögeln und Reptilien dagegen als Harnsäure in den Urin befördert wird (vgl. S. 232).

Hiervon sind indessen einige Amidosäuren ausgenommen, welche, wie das Taurin [1]) und bis zu einem gewissen Grade auch das Sarkosin [2]), schwer verbrennbar sind. Soweit beide Substanzen nicht unverändert den Körper passieren, werden sie durch eine Bindung an Harnstoff in sogenannte „Uramidosäuren" übergeführt, welche man auch künstlich durch Erwärmen von Harnstoff und Amidosäuren in Barytwasser darstellen kann [3]):

$$SO_2\left\langle\begin{matrix}C_2H_4.NH_2\\OH\end{matrix}\right. + CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} = CO\begin{matrix}NH_2\\NH-C_2H_4-SO_2.ONH_4\end{matrix}$$

Amidoäthylsulfosäure (Taurin) — Uramidoäthylsulfosaures Ammoniak (Taurokarbaminsaures Ammoniak)

$$NH(CH_3)-CH_2-COOH + CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} =$$

Methylamidoessigsäure
(Methylglykokoll oder Sarkosin)

$$CO\begin{matrix}NH_2\\N(CH_3)-CH_2-COONH_4\end{matrix}$$

Uromethylamidoessigsaures Ammoniak
(Methylhydantoïnsaures Ammoniak).

Doch ist zu bemerken, daß an Kaninchen verfüttertes Taurin vollkommen verbrannt wird. Der Schwefel dieser Substanz erscheint als Schwefelsäure und Thioschwefelsäure im Harn.

Vom Kreatin

$$C(NH)\left\langle\begin{matrix}NH_2\\N(CH_3)-CH_2-COOH\end{matrix}\right.$$

endlich wurde schon mitgeteilt (vgl. S. 29), daß es nach der Einnahme nur eine Wasserabspaltung erfährt und als Kreatinin im Harn erscheint.

Von den Kohlenwasserstoffen ist namentlich das Verhalten der halogensubstituierten Methane studiert worden [4]). Die-

---

1) Salkowski, Virchow's Arch., Bd. 58, 1873, S. 461 sowie Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 6, 1873, S. 749.

2) Vgl. besonders J. Schiffer, Ueber das Schicksal des Sarkosins im menschlichen Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 5, 1881, S. 257, wo sich die ältere Litteratur angegeben findet. Vgl. ferner ebendas., Bd. 7, 1883, S. 479.

3) Hoppe-Seyler und Baumann, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 7, 1874, S. 34.

4) E. Harnack und J. Gründler, Berliner klin. Wochenschr., 1883, S. 723. A. Zeller, Ueber die Schicksale des Jodoforms und Chloroforms im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 70. A. Kast, Ueber die Schicksale einiger organischer Chlorverbindungen im Organismus, ebendas., Bd. 11, 1887, S. 277. Quaedvlieg, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 17, 1887, S. 218. C. Binz, Zur Umwandlung des Bromoforms im Warmblüter, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 28, 1891, S. 201. Zeehuisen, Ueber die Umwandelung des Jodoforms im Tierkörper, ebendas., Bd. 23, 1893, S. 91.

selben werden zum Teil verbrannt, indem nach der Einnahme von Chloroform, Bromoform, Jodoform und Tetrachlorkohlenstoff die betreffenden Halogene als Chloride, Bromide und Jodide im Harn erscheinen. Ein anderer Teil der Kohlenwasserstoffe wird, namentlich bei Einfuhr großer Mengen, unverändert ausgeschieden.

Aehnlich wie die Methanderivate verhält sich das Methylenchlorid[1]).

Das Verhalten der schwefelhaltigen Verbindungen der Fettreihe im Organismus ist S. 290—292 im allgemeinen schon besprochen worden.

Sie sind sämtlich gegenüber den oxydierenden Kräften des Tierkörpers resistent, falls der Schwefel nicht direkt an Kohlenstoff gebunden ist. Deshalb erscheinen auch die Aetherschwefelsäuren der Fettreihe, wie die Aethylätherschwefelsäure

$$SO_2{}^{OC_2H_5}_{OH}$$

(vgl. Teil I, S. 212 sowie S. 390) unverändert im Harn, wenn man sie einem Tiere einverleibt.

Diejenigen Schwefelverbindungen dagegen, bei denen der Schwefel direkt an Kohlenstoff gebunden ist, bleiben entweder ebenfalls intakt, oder sie werden mehr oder weniger weitgehend oxydiert, was von den übrigen, zum Teil bereits früher (vgl. S. 291) erörterten Atomgruppierungen des Moleküls abhängt.

Als leicht verbrennbar zu Schwefelsäure, beziehungsweise Thioschwefelsäure wurden schon erwähnt: Oxaethylsulfosäure (Isaethionsäure)[2])

$$SO_2\langle{}^{C_2H_4.OH}_{OH},$$

Thioglykolsäure[3]) $CH_2 — SH — COOH$ sowie Karbaminthiolsäure-Aethylester (Thiourethan)[4])

$$CO\langle{}^{NH_2}_{S.C_2H_5}$$

Diesem schließt sich das Aethylmerkaptan[5]) $C_2H_5.SH$ an, sowie wahrscheinlich auch der Thiokarbaminsäure-Aethylester (Xanthogenamid)[6])

$$CS\langle{}^{NH_2}_{O.C_2H_5},$$

so weit sich dies bei der Giftigkeit der Substanz feststellen läßt.

Dagegen werden nicht zu Schwefelsäure oxydiert: Taurin[7])

$$SO_2{}^{C_2H_4.NH_2}_{OH},$$

1) Vgl. A. Kast, a. a. O. Bd. 11, 1887, S. 283 und S. 284.

2) Vgl. S. 290.

3) Vgl. S. 291.

4) Vgl. S. 292.

5) Vgl. W. J. Smith, Weiteres über die Schwefelsäurebildung im Organismus, Pflüger's Arch., Bd. 57, 1895, S. 418.

6) W. J. Smith, Ueber das Verhalten von Karbaminthiolsäureäthylester und Thiokarbaminsäureäthylester, Pflüger's Arch., Bd. 53, 1893, S. 481.

7) Vgl. S. 292.

Aethylsulfosäure [1])

$$SO_2 \begin{cases} C_2H_5 \\ OH \end{cases},$$

Aethyldisulfosäure [1])

$$\begin{matrix} SO_3H \\ SO_3H \end{matrix} \Big\rangle C_2H_4,$$

Sulfoessigsäure [2])

$$SO_2 \begin{cases} CH_2 . COOH \\ OH \end{cases},$$

Aethylidendiäthylsulfon [3])

$$CH_3 - CH \begin{cases} SO_2 . C_2H_5 \\ SO_2 . C_2H_5 \end{cases},$$

Aethylendiäthylsulfon [4])

$$\begin{matrix} CH_2 - SO_2 . C_2H_5 \\ | \\ CH_2 - SO_2 . C_2H_5 \end{matrix},$$

Diäthylsulfon, Methylendisulfon und Aethylendisulfon [5]), Aethylsulfid [6])

$$S \begin{cases} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{cases},$$

ferner der Schwefelharnstoff

$$CS \begin{matrix} NH_2 \\ NH_2 \end{matrix}$$

und seine Substitutionsprodukte [7]), so weit dieselben — wie der Aethylschwefelharnstoff

$$CS \begin{matrix} NH . C_2H_5 \\ NH_2 \end{matrix}$$

und Dimethylschwefelharnstoff

$$CS \begin{matrix} NH . CH_3 \\ NH . CH_3 \end{matrix}$$

— nicht besonders giftig und daher zu Stoffwechseluntersuchungen geeignet sind. Ebenso verhält sich die α-Thiophensäure $C_4H_3S—COOH$, welche mit Gykokoll gepaart als Thiophenursäure im Urin erscheint [8]). Die Thiophensäure müßte eigentlich nach den früher mitgeteilten Grundsätzen (vgl. S. 291) leicht oxydierbar sein. Indessen ist zu

---

1) E. Salkowski, Virchow's Arch., Bd. 66, 1876, S. 313.

2) W. J. Smith, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 5.

3) W. J. Smith, Ueber das Verhalten einiger schwefelhaltiger Verbindungen im Stoffwechsel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 465.

4) E. Baumann und A. Kast, Ueber die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung bei einigen Sulfonen, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 54, sowie W. J. Smith, ebendas., Bd. 17, 1893, S. 466.

5) E. Baumann und A. Kast, a. a. O. S. 68.

6) W. J. Smith, Pflüger's Arch., Bd. 55, 1894, S. 542.

7) K. Lange, Ueber das Verhalten der Schwefelharnstoffe im tierischen Körper, Inaug.-Diss., Rostock 1892.

8) M. Jaffé und H. Levy, Ueber die Glykokollverbindung der α-Thiophensäure (α-Thiophenursäure) und ihre Entstehung im Tierkörper Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 21, 1888, S. 3458.

bedenken, daß die Substanzen der Thiophengruppe in ihren Bindungsverhältnissen und daher auch in Bezug auf ihre Widerstandsfähigkeit weniger der Fettreihe, als den Benzolderivaten nahe stehen.

Während die genannten Körper unverändert, beziehungsweise mit Harnstoff (Taurin) oder mit Glykokoll (Thiophensäure) gepaart im Urin zu Tage treten, und ebenso eingegebenes Thiophen C_4H_4S unverbrannt zur Ausscheidung kommt[1]), erfahren gewisse andere schwefelhaltige Substanzen im Organismus wenigstens eine partielle Oxydation. Sie nehmen Sauerstoff auf, ohne indessen zu Schwefelsäure verbrannt zu werden.

So geht der Schwefel des Sulfonals (Dimethylmethan-Diäthylsulfon)

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \!\!>\! C \!<\!\! \begin{matrix} SO_2.C_2H_5 \\ SO_2.C_2H_5 \end{matrix}$$

in Aethylsulfosäure über[2]). Ebenso verhalten sich offenbar die übrigen Ketondisulfone[3])

$$\begin{matrix} R' \\ R'' \end{matrix} \!\!>\! C \!<\!\! \begin{matrix} SO_2.R \\ SO_2.R \end{matrix},$$

von denen besonders das Trional und Tetronal bekannt sind. Der Triacetsulfaldehyd wird zu Disulfonsulfid oxydiert[4]):

$$\left(CH_3{-}C{\tiny\begin{matrix}H\\S\end{matrix}}\right)^3 + 2\,O_2 = \underbrace{C_2H_4 - SO_2 - C_2H_4 - SO_2 - C_2H_4}_{S}$$

Die Nitrile der Fettreihe mit Einschluß der Blausäure werden im tierischen Organismus in die betreffenden Rhodanverbindungen übergeführt und als solche mit dem Harn ausgeschieden[5]). Dieselbe Synthese läßt sich auch künstlich erreichen. Denn digeriert man Cyankalium bei Körpertemperatur und schwach alkalischer Reaktion mit Eiweißstoffen, so spaltet sich aus letzteren der leicht eliminierbare Schwefel ab und es entsteht Rhodankalium[6]).

Die Schicksale, welche die **aromatischen Verbindungen** im Tierkörper erfahren, sind wiederholt Gegenstand eingehender Besprechungen gewesen. Namentlich wurde schon darauf hingewiesen, daß nur wenige Benzolderivate den Organismus passieren, ohne sich auf diesem Wege mit gewissen, in den Geweben entstehenden Stoffen, namentlich mit Schwefelsäure, Glykoronsäure, Glykokoll oder Harnstoff gepaart zu haben. Außerdem finden vielfach auch Sauerstoffaufnahmen, Abspaltungen und Verbrennungen von Seitenketten, ausnahmsweise wohl auch Reduktionsprozesse statt.

Trotz der verhältnismäßig großen Beständigkeit des Benzolkerns ist derselbe im Organismus doch keineswegs absolut resistent. Einzelne Verbindungen, wie die Benzoësäure[7]) und Salicylsäure[8]), werden

1) A. Heffter, Ueber das Verhalten des Thiophens im Tierkörper, Pflüger's Arch., Bd. 39, 1886, S. 420.

2) W. J. Smith, Ueber das physiol. Verhalten des Sulfonals, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 7.

3) E. Baumann und A. Kast, a. a. O. S. 68.

4) W. J. Smith, a. a. O. S. 463.

5) Lang, Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 34, 1894, S. 247.

6) Pascheles, ebendas., Bd. 34, 1894, S. 281.

7) Vergl. W. v. Schröder, Ueber die Bildung der Hippursäure etc., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 329.

8) U. Mosso, Quantitative Untersuchungen über die Ausscheidung

allerdings nur wenig angegriffen, in den meisten Fällen dagegen kommt eine deutlich nachweisbare Menge der eingeführten Substanzen, wie zum Beispiel vom Phenol [1]), vollkommen zur Verbrennung. Nur selten erfährt ein sehr großer Bruchteil einer aromatischen Verbindung gänzliche Zerstörung im Tierkörper, wie dies von verfütterter Phtalsäure [2])

$$C_6H_4\begin{matrix}COOH\\COOH\end{matrix}\text{'}$$

Gallussäure

$$C_6H_2\begin{matrix}COOH & 1\\OH & 3\\OH & 4\\OH & 5\end{matrix}$$

und besonders von der nur allmählich resorbierbaren Gerbsäure (Digallussäure) [3]) bekannt ist. Dagegen werden das Tyrosin und andere aromatische Amidosäuren, welche in der Seitenkette drei Kohlenstoffatome besitzen, wie die Phenylamidopropionsäure

$$C_6H_5-CH_2.CH(NH_2).COOH$$

sowie die Amidozimmtsäure

$$C_6H_4\begin{matrix}/NH_2\\ \backslash CH=CH-COOH\end{matrix}\text{'}$$

mit Leichtigkeit zu Kohlensäure und Wasser oxydiert [4]). Aehnlich verhalten sich offenbar die aromatischen Atomkomplexe, welche im Eiweißmolekül enthalten sind. Endlich mag noch erwähnt werden, daß von den isomeren Biderivaten des Benzols die Orthoverbindungen, in Analogie mit ihrem Verhalten außerhalb des Organismus, auch im Tierkörper leichter zerstörbar sind, als die entsprechenden Verbindungen der Meta- und Parareihe [5]).

Die Kohlenwasserstoffe können zu Phenolen oxydiert werden, welche letztere dann mit Schwefelsäure gepaart im Harn erscheinen.

---

der Salicylsäure und der Umwandlungsprodukte des Benzylamins aus dem tierischen Organismus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 26, 1889, S. 267.

1) Vgl. F. Schaffer, Ueber die Ausscheidung des dem Tierkörper zugeführten Phenols, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 21, 1878, S. 282. E. Tauber, Beiträge zur Kenntnis über das Verhalten des Phenols im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1879, S. 369 u. 370. A. Auerbach, Virchow's Arch., Bd. 77, 1879, S. 226. Vgl. auch D. de Jonge, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 184 u. 185.

2) Juvalta, „Ist der Benzolkern im Tierkörper zerstörbar?“, ebendas., Bd. 13, 1888, S. 26.

3) Vgl. C. Th. Mörner, Zur Kenntnis des Verhaltens der Gallus- und Gerbsäure im Organismus, ebendas., Bd. 16, 1892, S. 267. Hier findet sich auch die ältere Litteratur über diesen Gegenstand.

4) Vgl. die Litteraturangaben Teil I, S. 212, Anmerk. 1 u. 2.

5) Vgl. besonders R. Cohn, Ueber das Auftreten acetylierter Verbindungen nach Darreichung von Aldehyden, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 295.

So geht in den Magen gebrachtes Benzol in Phenol und weiter in Brenzkatechin

$$C_6H_4\begin{matrix}OH & 1\\ OH & 2\end{matrix}$$

und Hydrochinon

$$C_6H_4\begin{matrix}OH & 1\\ OH & 4\end{matrix}$$

über [1]). Diphenyl [2]) $C_6H_5-C_6H_5$ bildet Paraoxydiphenyl

$$C_6H_4\begin{matrix}OH & 1\\ C_6H_5 & 4'\end{matrix}$$

Naphtalin $C_{10}H_8$ wird zu Naphtol [3]) $C_{10}H_7.OH$.

In anderen Fällen erfolgt die Sauerstoffaufnahme bei vorhandenen Seitenketten in den letzteren, so daß darin Wasserstoffatome durch das alkoholische Hydroxyl ersetzt werden.

Hierher gehört der Uebergang des Indols

$$C_6H_4\langle\begin{matrix}CH\\ NH\end{matrix}\rangle CH$$

und des Skatols

$$C_6H_4\langle\begin{matrix}C(CH_3)\\ NH\end{matrix}\rangle CH$$

in Indoxyl

$$C_6H_4\langle\begin{matrix}C(OH)\\ NH\end{matrix}\rangle CH,$$

beziehungsweise in Skatoxyl [4])

$$C_6H_4\langle\begin{matrix}C(CH_2.OH)\\ NH\end{matrix}\rangle CH.$$

Ferner bildet in ähnlicher Weise Orthonitrotoluol [5])

$$C_6H_4\begin{matrix}NO_2 & 1\\ CH_3 & 2\end{matrix}$$

den Orthonitrobenzylalkohol

$$C_6H_4\begin{matrix}NO_2 & 1\\ CH_2.OH & 2\end{matrix}$$

Endlich geht Diphenylmethan [6]) $C_6H_5-CH_2-C_6H_5$ in Oxydiphenylmethan $C_6H_5-CH.OH-C_6H_5$, sowie der Kampher [7])

$$C_8H_{14}\left\{\begin{matrix}CH_2\\ |\\ CO\end{matrix}\right.$$

1) Vgl. Teil I, S. 214, Anmerk. 2.

2) K. Klingenberg, Studien über die Oxydationen aromatischer Substanzen im tierischen Organismus, Inaug.-Diss., Rostock 1891.

3) Lesnik u. Nencki, Ueber das Verhalten des Naphtols im Organismus, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 19, 1886, S. 1534.

4) Vergl. Teil I, S. 212.

5) Jaffé, Zur Kenntnis der synthetischen Vorgänge im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 56.

6) K. Klingenberg, a. a. O.

7) O. Schmiedeberg u. H. Meyer, Ueber Stoffwechselprodukte nach Kampherfütterung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 422.

in Kampherol

$$C_8H_{14}\begin{cases}CH.OH\\ |\\ CO\end{cases}$$

über.

Offene Seitenketten der Kohlenwasserstoffe mit oder ohne alkoholischem Hydroxyl werden sehr häufig gänzlich verbrannt und durch die Karboxylgruppe ersetzt, so daß Benzoësäure und andere einbasische Säuren entstehen. Mehrbasische Säuren dagegen scheinen auch bei vorhandenen mehreren Seitenketten nicht gebildet zu werden [1].

So entsteht Benzoësäure $C_6H_5—COOH$ aus Toluol [2] $C_6H_5—CH_3$, Aethylbenzol [3] $C_6H_5—CH_2.CH_3$, Propylbenzol

$$C_6H_5—CH_2.CH_2.CH_3$$

und Benzylalkohol $C_6H_5—CH_2.OH$

Ebenso liefern

Cymol $C_6H_4\begin{matrix}CH_3 & 1\\ C_3H_7 & 4\end{matrix}$ Cuminsäure $C_6H_4\begin{matrix}COOH & 1\\ C_3H_7 & 4\end{matrix}$,

die Xylole $C_6H_4\begin{matrix}CH_3\\ CH_3\end{matrix}$ Toluylsäuren $C_6H_4\begin{matrix}CH_3\\ COOH\end{matrix}$,

Mesitylen $C_6H_3\begin{matrix}CH_3 & 1\\ CH_3 & 3\\ CH_3 & 5\end{matrix}$ Mesitylensäure $C_6H_3\begin{matrix}CH_3 & 1\\ CH_3 & 3\\ COOH & 5\end{matrix}$,

Methylpyridin (Pikolin) [4] $C_5H_4N—CH_3$ Pyridinkarbonsäure $C_5H_4N—COOH$.

Auch die Kohlenwasserstoffe mit einer Amid- oder Imidgruppe werden oxydiert, indem an die Stelle eines Wasserstoffatoms im Benzolring die Hydroxylgruppe tritt, und zwar regelmäßig in die Parastellung. Ist letztere aber schon besetzt, so erfolgt die Hydroxylierung im Organismus nicht [5].

Nach diesem Gesetz geht in den Magen gebrachtes Anilin [6] $C_6H_5—NH_2$ in Paramidophenol

$$C_6H_4\begin{matrix}OH & 1\\ NH_2 & 4\end{matrix}$$

über. Ebenso entsteht aus Acetanilid (Antifebrin) [7] $C_6H_5—NH(CH_3.CO)$

---

1) Vgl. Schultzen und Naunyn, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1867, S. 349. M. Nencki u. Giacosa, Ueber die Oxydation der aromatischen Kohlenwasserstoffe, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 325.

2) Schultzen u. Naunyn, a. a. O.

3) M. Nencki u. Giacosa, a. a. O. S. 327.

4) Vgl. R. Cohn, Ueber das Verhalten einiger Pyridin- und Naphtalinderivate im tierischen Stoffwechel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 123.

5) Vgl. namentlich K. Klingenberg, a. a. O.

6) O. Schmiedeberg, Ueber das Verhältnis des Ammoniaks und der primären Monaminbasen zur Harnstoffbildung, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 8, 1878, S. 1, sowie F. Müller, Deusche medizin. Wochenschr., Bd. 13, 1887, S. 27.

7) M. Jaffé u. P. Hilbert, Ueber Acetanilid und Acettoluid, und ihr Verhalten im tierischen Stoffwechsel, Zeitschr. f. physiol. Chem.,

Acetylparamidophenol

$$C_6H_4\begin{matrix}OH & 1\\ NH(CH_3.CO) & 4\end{matrix},$$

Karbazol [1])

$$\begin{matrix}C_6H_4\\ |\\ C_6H_4\end{matrix}\!\!>NH$$

bildet Oxykarbazol

$$\begin{matrix}C_6H_3(OH)\\ |\\ C_6H_4\end{matrix}\!\!>NH.$$

Bisweilen wird auch die Amidgruppe abgespalten, denn aus Diphenylamin [1])

$$\begin{matrix}C_6H_5\\ C_6H_5\end{matrix}\!\!>NH$$

entsteht Paraoxydiphenyl

$$C_6H_4\begin{matrix}OH & 1\\ C_6H_5 & 4\end{matrix}.$$

Dagegen verläßt Benzidin (Diparamidodiphenyl)

$$\begin{matrix}C_6H_4-NH_2 & 1\\ | & \\ C_6H_4-NH_2 & 4\end{matrix},$$

in welchem die Parastellung nicht mehr offen ist, unverändert den Organismus.

Von den Phenolen paaren sich selbst bei der Einführung kleiner Mengen (vergl. Teil I, S. 213) regelmäßig mit Glykoronsäure: die Naphtole $C_{10}H_7.OH$ (vgl. oben), Thymol

$$C_6H_3\begin{matrix}CH_3\\ C_3H_7\\ OH\end{matrix}$$

(vgl. Teil I, S. 213), die chlorsubstituierten Hydrochinone, welche nach dem Eingeben von Trichlorchinon $C_6Cl_3HO_2$ und Tetrachlorchinon $C_6Cl_4O_2$ im Harn erscheinen [2]) und das Paraoxyphenetol

$$C_6H_4\begin{matrix}O.C_2H_5 & 1\\ OH & 4\end{matrix},$$

welches im Tierkörper aus einverleibtem Phenetol $C_6H_5-O.C_2H_5$ gebildet wird und mit der Glykoronsäure sich zu der sogenannten Chinäthonsäure

$$C_6H_4\begin{matrix}\diagup OC_2H_5 & 1\\ \diagdown C_6H_9O_7 & 4\end{matrix}$$

vereinigt [3]).

Bd. 12, 1888, S. 295. Hier findet sich die ältere Litteratur besprochen. K. A. H. Mörner, Stoffwechselprodukte des Acetanilids im menschlichen Körper, ebendas., Bd. 13, 1889, S. 23.

1) K. Klingenberg, a. a. O.

2) Vergl. Otto Schulz, Untersuchungen über die Wirkung des Chinons und einiger Chinonderivate, Inaug.-Diss., Rostock 1892.

3) V. Lehmann, Ueber die Chinäthonsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 13, 1889, S. 181.

Diesen schließt sich das aus dem Kampher hervorgehende (vgl. oben) Kampherol

$$C_8H_{14}\left\{\begin{array}{l}CH.OH\\ |\\ CO\end{array}\right.$$

an, wobei in das komplexe Molekül auch noch Harnstoff eintreten kann, so daß nach Kamphergenuß nicht nur Kamphoglykoronsäure, sondern auch Uramidokamphoglykoronsäure im Urin zu finden ist [1]).

Ferner zeigen eine ausgesprochene Neigung zur Vereinigung mit Glykoronsäure die aromatischen Alkohole, welche — wie der Orthonitrobenzylalkohol

$$C_6H_4\begin{array}{l}NO_2 \quad\quad\;\; 1\\ CH_2.OH \;\; 2\end{array}$$

eine Nitrogruppe enthalten [2]), ferner die aromatischen Oxyketone [3]), von denen das Euxanthon

$$OH-C_6H_3\left\{\begin{array}{c}-O-\\ -CO-\end{array}\right\}C_6H_3-OH$$

schon mehrfach erwähnt wurde (vgl. Teil I, S. 213 u. S. 347). Ebenso verhalten sich das Resacetophenon $C_6H_3(OH)(OH)(CO.CH_3)$, das Paraoxypropionphenon $C_6H_4(OH)(CO.CH_2.CH_3)$ und das Gallacetophenon [4]) $C_6H_2(OH)(OH)(OH)(CO.CH_3)$. Wahrscheinlich gehören auch die sich im Körper bildenden Oxydationsprodukte der Terpene hierher.

Ueber die Paarung anderer Phenole und phenolartiger aromatischer Substanzen mit Schwefelsäure ist schon früher ausführlich berichtet worden (vgl. Teil I, S. 212—215 u. S. 269—271 [5]).

Die Säuren der Benzolreihe gehen im Tierkörper durch teilweise Verbrennung ihrer Seitenketten häufig in solche von geringerem Kohlenstoffgehalt über. Aldehyde und Ketone werden meist zu den entsprechenden Säuren oxydiert. Sind mehrere Seitenketten vorhanden, so wird auch hier, wie bei den Kohlenwasserstoffen, immer nur eine oxydiert, während die übrigen unverändert bleiben:

So entsteht Benzoësäure C_6H_5-COOH aus Benzaldehyd

$$C_6H_5-C{H \atop O},$$

Benzylamin [6]) $C_6H_5-CH_2.NH_2$, Hydrobenzamid $(C_6H_5.CH)_3N_2$

1) O. Schmiedeberg u. H. Meyer, Ueber Stoffwechselprodukte nach Kampherfütterung, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, 1879, S. 422.

2) Jaffé, Zur Kenntnis der synthetischen Vorgänge im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 2, 1878, S. 60 u. ff.

3) Vgl. M. Nencki, Ueber das Verhalten der aromatischen Oxyketone im Tierkörper, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 27, 1894, No. 15, S. 2732.

4) Rekowski, Therapeut. Monatshefte, Sept. 1891, sowie M. Nencki, a. a. O. S. 2736.

5) Ueber das Verhalten der halogensubstituierten Benzole vergl. S. 382 u. 383.

6) Vgl. U. Mosso, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 26, 1889, S. 267.

und Benzylidendiureïd[1]) $C_6H_5.CH(NHCONH_2)_2$, aber auch aus Acetophenon[2]), $C_6H_5 - CO - CH_3$, Phenylpropionsäure

$$C_6H_5 - CH_2.CH_2.COOH$$

(vgl. Teil I, S. 214) und Zimmtsäure[3]) $C_6H_5 - CH = CH - COOH$. Ebenso bildet sich Nitrobenzoësäure aus Nitrobenzaldehyd[4]). Vanillin[5]) dagegen, ein Aldehyd mit mehreren Seitenketten

$$C_6H_3\begin{cases} C{}^H_O & 1 \\ O.CH_3 & 3 \\ OH & 4 \end{cases},$$

bildet Vanillinsäure

$$C_6H_3\begin{cases} COOH & 1 \\ O.CH_3 & 3. \\ OH & 4 \end{cases}$$

Auffallend ist die schon früher erwähnte Thatsache (vgl. Teil I, S. 214), daß die Phenylessigsäure $C_6H_5 - CH_2.COOH$ unverändert bis zu den Nieren gelangt. Dieser Widerstand der Säure gegenüber den oxydierenden Kräften des Organismus erklärt sich aber offenbar aus der geschützten Lage ihrer CH_2-Gruppe zwischen dem unverbrennbaren Karboxyl und dem resistenten Benzolkern.

Es wurde bereits wiederholt darauf hingewiesen, daß Benzoësäure, sei sie nun als solche in den Organismus eingeführt, oder darin durch Oxydation anderer Benzolderivate entstanden, sich mit Glykokoll paart, um als Hippursäure im Harn zu erscheinen. Ebenso verhält sich die eben erwähnte Phenylessigsäure, welche in Phenacetursäure übergeht (vgl. Teil I, S. 213 und 214). Diesen Säuren schließen sich noch eine große Reihe anderer an, von denen hier nur folgende Erwähnung finden sollen:

Salicylsäure[6])

$$C_6H_4{}^{OH\quad 1}_{COOH\ 2},$$

ausgeschieden als Salicylursäure

$$C_6H_4{}^{OH\qquad\qquad\qquad\qquad\quad 1}_{CO\,(NH - CH_2.COOH)\ 2},$$

Paraoxybenzoësäure

$$C_6H_4{}^{OH\quad 1}_{COOH\ 4},$$

ausgeschieden als Paraoxybenzursäure

$$C_6H_4{}^{OH\qquad\qquad\qquad\qquad\quad 1}_{CO\,(NH - CH_2.COOH\ 4},$$

1) Vgl. K. Bülow, Ueber das Verhalten einiger Benzolderivate im tierischen Organismus, Pflüger's Arch., Bd. 57, 1894, S. 93.

2) M. Nencki, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 18, 1878, S. 288.

3) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 17, 1893, S. 279 u. 280.

4) N. Sieber u. A. Smirnow, Ueber das Verhalten der drei isomeren Nitrobenzaldehyde im Tierkörper, Monatshefte f. Chemie, Bd. 8, 1887, S. 88. Vgl. auch R. Cohn, a. a. O., Bd. 17, 1893, S. 285 u. ff.

5) Vgl. C. Preusse, Ueber das Verhalten des Vanillins im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 4, 1880, S. 213.

6) Byasson, Ref. in den Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 7, 1877, S. 237.

Toluylsäuren

$$C_6H_4{}^{CH_3}_{COOH},$$

ausgeschieden als Tolursäuren

$$C_6H_4{}^{CH_3}_{CO(NH-CH_2.COOH)},$$

Kuminsäure

$$C_6H_4{}^{C_3H_7}_{COOH},$$

ausgeschieden als Cuminursäure von entsprechender Konstitution. Ebenso geht Pyridinkarbonsäure[1]) $C_5H_5N-COOH$ in Pyridinursäure über, ferner Naphtoësäure[2]) $C_{10}H_7.COOH$ in Naphtursäure, Metanitrobenzoësäure[3])

$$C_6H_4{}^{NO_2\ 1}_{COOH\ 3}$$

in Metanitrohippursäure. Die übrigen Nitrobenzoësäuren, Chlor,- Brom-, Jod- und Fluorbenzoësäuren verhalten sich in gleicher Weise.

Dagegen ist das Verhalten des Metanitrobenzaldehyds

$$C_6H_4{}^{NO_2\ 1}_{C{}^{H}_{O}\ 3}$$

bei manchen Tieren ein sehr eigentümliches[4]). Während diese Substanz, ebenso wie die eben erwähnte Metanitrobenzoësäure, nach der Verfütterung an Hunde in Metanitrohippursäure übergeht, bildet sich aus ihr beim Kaninchen in jedem Fall Metacetylamidobenzoësäure

$$C_6H_4{}^{NH(CO.CH_3)\ 1}_{COOH\ \ \ \ \ \ \ \ \ 3}.$$

Hierbei wird also die Nitrogruppe durch Reduktion in die Amidogruppe übergeführt, welch letztere zugleich einen Essigsäurerest, der den Gewebsbestandteilen entnommen wird, gegen ein Wasserstoffatom austauscht. Doch ist zum Zustandekommen des Reduktions- und gleichzeitigen Substitutionsvorganges die Gegenwart der Aldehydgruppe erforderlich. Denn tritt an die Stelle derselben die Karboxylgruppe, so unterbleibt, wie sich aus dem eben geschilderten Verhalten der Metanitrobenzoësäure ergiebt, die Reduktion der Nitrogruppe. Daß ferner auch zum Eintritt des Essigsäurerestes in die Amidogruppe die noch intakte Aldehydgruppe erforderlich ist, läßt sich dadurch beweisen, daß einem Kaninchen einverleibte fertige Metamidobenzoësäure

$$C_6H_4{}^{NH_2\ 1}_{COOH\ 3}$$

---

1) R. Cohn, Ueber das Verhalten einiger Pyridin- und Naphtalinderivate im tierischen Stoffwechsel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 123.

2) R. Cohn, a. a. O. Bd. 18, 1894, S. 127 und 130.

3) R. Cohn, Ueber einen in den tierischen Geweben sich vollziehenden Reduktionsprozeß, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 135.

4) Vgl. R. Cohn, Ueber das Auftreten acetylierter Verbindungen nach Darreichung von Aldehyden, a. a. O., Bd. 17, 1893, S. 285 u. ff. sowie „Ueber einen in den tierischen Geweben sich vollziehenden Reduktionsprozeß", ebendas., Bd. 18, 1894, S. 132.

keineswegs durch die Acetylgruppe substituiert wird. Aehnlich wie der Metanitrobenzaldehyd verhält sich die entsprechende Paraverbindung.

In Bezug auf die Vereinigung der Benzoësäure mit Glykokoll zu Hippursäure mag noch bemerkt werden, daß diese Synthese sich nicht immer auf die gesamte eingeführte Benzoësäure bezieht. Giebt man nämlich einem Tiere größere Mengen benzoësauren Ammoniaks ein, so wird ein gleicher Bruchteil des Salzes auch als Benzamid

$$C_6H_5 - CO.NH_2$$

ausgeschieden, ein Dehydratationsvorgang, welcher durchaus der Harnstoffbildung aus kohlensaurem Ammoniak entspricht. Besonders reichlich findet sich neben Hippursäure Benzamid im Harn nach der Einnahme von Benzaldehyd [1]).

Gewisse aromatische Säuren, namentlich solche, die eine Amidogruppe im Benzolkern besitzen, paaren sich weder mit Schwefelsäure noch mit Glykokoll, dagegen mit Harnstoff zu aromatischen „Uramidosäuren“ (vgl. S. 392).

Derartige Säuren sind z. B. die Metamidobenzoësäure [3])

$$C_6H_4 \begin{matrix} NH_2 & 1 \\ COOH & 3 \end{matrix},$$

welche als Uramidobenzoësäure

$$C_6H_4 \begin{cases} NH \\ NH_2 \\ COOH \end{cases} \!\!\! > CO$$

im Urin erscheint. Ebenso verhalten sich die Amidosalicylsäuren [3])

$$C_6H_3 \begin{cases} OH \\ COOH, \\ NH_2 \end{cases}$$

welche im Harn als Uramidosalicylsäuren

$$C_6H_3 \begin{matrix} OH \\ COOH \\ \begin{matrix} NH \\ NH_2 \end{matrix} > CO \end{matrix}$$

ausgeschieden werden.

Die Alkaloïde verlassen, so weit sich dies bei der meist energischen Giftigkeit dieser Substanzen feststellen läßt, anscheinend unverändert oder unter Aufnahme von Sauerstoff den Organismus. Sie scheinen übrigens größtenteils nicht durch die Nieren, sondern gegen den Darm zur Ausscheidung zu kommen [4]).

---

1) Vgl. R. Cohn, Ueber das Auftreten von Benzamid im Harn nach Darreichung von Benzaldehyd, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 14, 1890, S. 230.

2) E. Salkowski, Das Verhalten der Amidobenzoësäure im Tierkörper, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 7, 1883, S. 93, sowie R. Cohn, ebendas., Bd. 17, 1893, S. 292.

3) Vgl. Pruszynzki, Ueber das Verhalten der Amidosalicylsäuren im Organismus, Ref. in d. Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 22, 1892, S. 76.

4) Vgl. Stolnikow, Ueber die Bedeutung der Hydroxylgruppe in einigen Giften, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 8, 1884, S. 259—271. Hier findet sich auch die ältere Litteratur. Vgl. ferner E. Tauber,

Eigentümlich ist das Verhalten des Pyridins [1]) C_5H_5N, welches zu vielen Alkaloïden in naher Beziehung steht. Es nimmt nämlich im Organismus aus unbekannten Gewebsbestandteilen eine Methylgruppe auf und geht als Methylpyridylammoniumhydroxyd

$$C_5H_5N\begin{matrix}/CH_3\\ \backslash OH\end{matrix}$$

in den Harn über. Eine solche Paarung mit Methylgruppen gehen auch Stoffe ganz anderer Art ein, nämlich Selen- und besonders Tellurverbindungen, wenn man diese Substanzen Menschen oder Tieren einverleibt. Vornehmlich in der ausgeatmeten Luft, aber auch im Harn und anderen Sekreten erscheint hierauf lange Zeit lauchartig riechendes Tellurmethyl [2]).

Die aromatischen Schwefelverbindungen sind gegenüber den oxydierenden Kräften des Tierkörpers durchweg sehr widerstandsfähig. In Bezug auf das Eingehen von Synthesen mit anderen Substanzen schließen sie sich den entsprechenden Verbindungen der Fettreihe eng an.

So wird z. B. die Sulfanilsäure

$$SO_2\begin{matrix}/C_6H_4.NH_2,\\ \backslash OH\end{matrix}$$

deren Konstitution durchaus dem Taurin entspricht, gleich letzterem durch Paarung mit Harnstoff in Sulfanilkarbaminsäure

$$SO_2\begin{matrix}/C_6H_4-NH\ \backslash\\ \backslash OH\qquad NH_2/\end{matrix}CO$$

umgewandelt [3]).

Die mitgeteilten Thatsachen über das Verhalten der heterogenen Stoffe im Organismus sind keineswegs erschöpfend und berühren nur die wichtigsten Befunde. Eine specielle Besprechung der hierüber vorhandenen ungemein zahlreichen Untersuchungen ist die Aufgabe pharmakologischer und toxikologischer Lehrbücher.

Ueber das Schicksal des Morphins im tierischen Organismus, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak., Bd. 27, 1890, S. 336. J. Rosenthal, Ueber die Ausscheidung subkutan injicierten Morphins, Centralbl. f. klin. Med., Bd. 14, 1893, S. 8.

1) Vgl. W. His, Ueber das Stoffwechselprodukt des Pyridins, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak., Bd. 22, 1887, S. 253, sowie R. Cohn, Ueber das Verhalten einiger Pyridin- und Naphtalinderivate im tierischen Stoffwechsel, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894, S. 116—118.

2) Vgl. G. Hofmeister, Ueber Methylierung im Tierkörper, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak., Bd. 33, 1894, S. 198.

3) J. Ville, Umwandlung von Sulfanilsäure zu Sulfanilkarbaminsäure, Compt. rend., Bd. 114, 1892, S. 228.

Sachregister.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 1438

Erklärung der Spektraltafel.

Fig. 1. Oxyhämoglobin.
Fig. 2. Hämoglobin.
Fig. 3. Hämatin in saurer Lösung und Methämoglobin.
Fig. 4. Hämatin in alkalischer Lösung.
Fig. 5. Hämatoporphyrin in saurer Lösung.
Fig. 6. Hämatoporphyrin in alkalischer Lösung.
Fig. 7. Hämochromogen in alkalischer Lösung.
Fig. 8. Kohlenoxydhämoglobin und Kohlenoxydhämochromogen.
Fig. 9. Schwefelmethämoglobin.
Fig. 10. Hydrobilirubin und Urobilin in saurer Lösung.
Fig. 11. Hydrobilirubin und Urobilin in ammoniakalischer Lösung nach Zusatz von Chlorzink.
Fig. 12. Luteïn in ätherischer Lösung.

Druckfehlerverzeichnis.

S. 251, Zeile 14 für Diäthylendiamin lies: Diäthylendiimin.
S. 263, Zeile 15 hinter Dinatriumphosphat ist einzuschalten: als Kalksalz.
S. 392, Anmerk. 4, letzte Zeile für ebendas. lies: Jahresber. für Tierchem.

Die Absorptionsspectra einiger tierischen Farbstoffe.

A a B C D E b F G

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

A B C D E b F G

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Lith Anst v K Wesser, Jen







